

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR05/001051

International filing date: 12 April 2005 (12.04.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR  
Number: 10-2004-0025218  
Filing date: 13 April 2004 (13.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 17 May 2005 (17.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2004-0025218  
Application Number

출원 년 월 일 : 2004년 04월 13일  
Date of Application APR 13, 2004

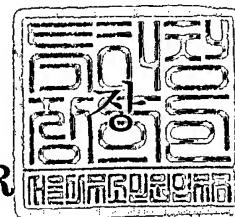
출원인 : 한국화학연구원 외 3명  
Applicant(s) KOREA RESEARCH INSTITUTE OF CHEMICAL TECHNOLOGY, et al.



2005 년 02 월 23 일

특 허 청

COMMISSIONER



## 【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0001
【제출일자】	2004.04.13
【발명의 명칭】	인덴 유도체 및 이의 제조방법
【발명의 영문명칭】	INDENE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF .
【출원인】	
【명칭】	한국화학연구원
【출원인코드】	3-1998-007765-1
【출원인】	
【명칭】	제일약품 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003458-4
【출원인】	
【명칭】	한국생명공학연구원
【출원인코드】	3-1999-034166-5
【출원인】	
【명칭】	씨제이 주식회사
【출원인코드】	1-1998-003466-9
【대리인】	
【성명】	오규환
【대리인코드】	9-1998-000435-1
【포괄위임등록번호】	1999-017854-8
【포괄위임등록번호】	2003-038290-3
【포괄위임등록번호】	1999-038220-3
【대리인】	

【성명】 장성구  
 【대리인코드】 9-1998-000514-8  
 【포괄위임등록번호】 1999-017856-2  
 【포괄위임등록번호】 2003-038289-1  
 【포괄위임등록번호】 1999-038221-1

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 천혜경  
 【성명의 영문표기】 CHEON, Hyaе-Gyeong  
 【주민등록번호】 631004-2840416  
 【우편번호】 305-390  
 【주소】 대전광역시 유성구 전민동 나래아파트 109-402  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 유성은  
 【성명의 영문표기】 Y00, Sung-Eun  
 【주민등록번호】 500118-1069312  
 【우편번호】 314-911  
 【주소】 충청남도 공주시 장기면 금암리 314-16  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 김성수  
 【성명의 영문표기】 KIM, Sung Soo  
 【주민등록번호】 610820-1025811  
 【우편번호】 305-707  
 【주소】 대전광역시 유성구 신성동 한울아파트 101-901  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 양승돈

【성명의 영문표기】 YANG, Sung-Don  
 【주민등록번호】 601128-1113917  
 【우편번호】 305-345  
 【주소】 대전광역시 유성구 신성동 대림두레아파트 107-304  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 김광록  
 【성명의 영문표기】 KIM, Kwang-Rok  
 【주민등록번호】 650419-1110611  
 【우편번호】 305-756  
 【주소】 대전광역시 유성구 송강동 한마을아파트 115-206  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 이상달  
 【성명의 영문표기】 RHEE, Sang Dal  
 【주민등록번호】 670410-1898812  
 【우편번호】 302-772  
 【주소】 대전광역시 서구 둔산동 크로바아파트 109-1206  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 안진희  
 【성명의 영문표기】 AHN, Jin Hee  
 【주민등록번호】 670818-1011610  
 【우편번호】 305-390  
 【주소】 대전광역시 유성구 전민동 세종아파트 109-804  
 【국적】 KR

## 【발명자】

【성명의 국문표기】 강승규

**【성명의 영문표기】** KANG, Seung-Kyu  
**【주민등록번호】** 600624-1448834  
**【우편번호】** 302-280  
**【주소】** 대전광역시 서구 월평동 312-1 진달래아파트 103-1401  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 정원훈  
**【성명의 영문표기】** JUNG, Won Hoon  
**【주민등록번호】** 740301-1400541  
**【우편번호】** 300-130  
**【주소】** 대전광역시 동구 판암동 방주아파트 102-601  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 박성대  
**【성명의 영문표기】** PARK, Sung Dae  
**【주민등록번호】** 580917-1030123  
**【우편번호】** 137-030  
**【주소】** 서울특별시 서초구 잠원동 잠원훼미리아파트 1-1006  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 김남기  
**【성명의 영문표기】** KIM, Nam Gee  
**【주민등록번호】** 601218-1245417  
**【우편번호】** 138-160  
**【주소】** 서울특별시 송파구 가락동 95-1 금호아파트 107-304  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 김선미

**【성명의 영문표기】** KIM,Sun Mee  
**【주민등록번호】** 760415-2183128  
**【우편번호】** 442-711  
**【주소】** 경기도 수원시 팔달구 매탄2동 원천성일아파트 201-505  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 모길웅  
**【성명의 영문표기】** MO,Kil Woong  
**【주민등록번호】** 750910-1481711  
**【우편번호】** 136-143  
**【주소】** 서울특별시 성북구 장위3동 161-1  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 이재목  
**【성명의 영문표기】** LEE,Jae Mok  
**【주민등록번호】** 620215-1002310  
**【우편번호】** 151-010  
**【주소】** 서울특별시 관악구 신림동 750-42  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 강혜정  
**【성명의 영문표기】** KANG,Hye Jung  
**【주민등록번호】** 750818-2029410  
**【우편번호】** 440-150  
**【주소】** 경기도 수원시 장안구 화서동 한진 현대아파트 101-1802호  
**【국적】** KR

**【발명자】**

**【성명의 국문표기】** 이건호

**【성명의 영문표기】** LEE,Koun Ho  
**【주민등록번호】** 661218-1144315  
**【우편번호】** 136-151  
**【주소】** 서울특별시 성북구 석관1동 중앙하이츠 1-802호  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 김종훈  
**【성명의 영문표기】** KIM,Jong Hoon  
**【주민등록번호】** 690404-1017211  
**【우편번호】** 431-065  
**【주소】** 경기도 안양시 동안구 부림동 한가람 삼성아파트 210-1302  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 이정형  
**【성명의 영문표기】** LEE, Jeong-Hyung  
**【주민등록번호】** 621215-1467212  
**【우편번호】** 302-190  
**【주소】** 대전광역시 서구 변동 252-32  
**【국적】** KR  
**【발명자】**  
**【성명의 국문표기】** 김승준  
**【성명의 영문표기】** KIM,Seung Jun  
**【주민등록번호】** 641023-1042416  
**【우편번호】** 305-755  
**【주소】** 대전광역시 유성구 어은동 한빛아파트 113-1201  
**【국적】** KR  
**【심사청구】** 청구



**【취지】**

특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다. 대리인

오규환 (인) 대리인

장성구 (인)

**【수수료】**

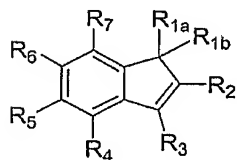
<b>【기본출원료】</b>	0 면	38,000 원
<b>【가산출원료】</b>	71 면	0 원
<b>【우선권주장료】</b>	0 건	0 원
<b>【심사청구료】</b>	9 항	397,000 원
<b>【합계】</b>	435,000 원	

## 【요약서】

## 【요약】

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는, 신규한 인텐 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 페록시좀 증식활성화 수용체(PPAR)의 활성을 선택적으로 조절하여 기존의 완전항진 물질이 갖는 부작용을 유발하지 않으므로, 이를 포함하는 약학 조성물은 인슐린 비의존성 진성 당뇨병, 비만, 동맥경화, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압 등의 대사성 증후군, 골다공증, 간경화, 천식 등의 염증관련 질환, 그리고 암 등 PPAR의 활성조절에 의해 치료되거나 예방할 수 있는 질환의 치료제로 유용하게 사용될 수 있다:

## 【화학식 1】

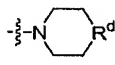


상기 식에서,

$R_{1a}$ 은 OH 또는 H이고;

$R_{1b}$ 은,  $R_{1a}$ 가 OH인 경우에는,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 벤질, 또는 할로젠, CN,

$\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$  및  $\text{OR}^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지

않은 페닐이고,  $\text{R}_{1a}$ 가 H인 경우에는,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{NR}^b\text{R}^c$ ,  $\text{NHCOR}^a$  또는 이고 (이때,

$\text{R}^a$ 는 H, 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $\text{C}_{3-}$

$_6$  사이클로알킬이고;  $\text{R}^b$  및  $\text{R}^c$ 는 각각 독립적으로 H,  $\text{C}_{1-6}$  알킬,  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬

또는 벤질이고;  $\text{R}^d$ 는 O, S 또는  $\text{NR}^a$ 이다);

$\text{R}_2$ 는  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{R}^a$  또는  $\text{CONR}^e\text{R}^f$ 이고 (이때,  $\text{R}^a$ 는 상기 정의한 바와 같고;  $\text{R}^e$  및  $\text{R}^f$ 는 각

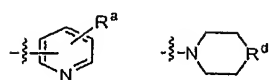
각 독립적으로 H,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬이다);

$\text{R}_3$ 는 할로젠,  $\text{CN}$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 및  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로

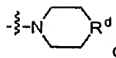
부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고 (이때,  $\text{R}^a$ 는 상기

정의한 바와 같다);

$\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_6$  및  $\text{R}_7$ 은 각각 독립적으로 H,  $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{R}^g$  또는  $\text{CH}_2\text{R}^h$ 이다 (이때,  $\text{R}^g$ 는 H,



, 또는 할로젠,  $\text{CN}$ ,  $\text{NH}_2$  및  $\text{NO}_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하

나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;  $R^h$ 는 이고;  $m$ 은 1, 2 또는 3이고;  $R^a$  및  $R^d$ 는 상기 정의한 바와 같다).

## 【명세서】

### 【발명의 명칭】

인덴 유도체 및 이의 제조방법 {INDENE DERIVATIVES AND PROCESS FOR THE PREPARATION THEREOF}

### 【발명의 상세한 설명】

### 【발명의 목적】

### 【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

<1> 본 발명은 페록시좀 증식활성화 수용체(PPAR, Peroxisome Proliferator Activated Receptors)의 활성을 조절하는 작용을 가진, 신규한 인덴 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약학 조성물에 관한 것이다.

<2> 페록시좀 증식 물질에 의해서 활성화되는 페록시좀 증식활성화 수용체(PPAR)는 스테로이드/갑상선/망막양 수용체 슈퍼페밀리(superfamily)에 속하는 단백질이다. PPAR은 처음에는 알려진 리간드가 없는 오르판(orphan) 수용체로서 확인되었지만, 다양한 지방산과 프로스타글란딘에 의해 다양한 유전자의 발현을 유도할 수 있음이 밝혀졌으며, 현재까지  $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ 의 세 종류가 있는 것으로 알려져 있다. PPAR은 리간드가 결합하면 레티노이드 X 수용체(RXR, Retinoid X Receptor)와의 이종 이량체를 만들어 이들의 표적 DNA 서열에 결합함으로써 발현을 조절하는 전사인자로 작용한다. 표적 유전자는 PPAR 서브타입(subtype)에 따라 조금씩 다르며, PPAR  $\gamma$ 의 경우는 특히 지방세포 분화 및 당대사에 관여하는 효소를, PPAR  $\alpha$ 의 경우

는 주로 지질대사에 관여하는 효소를 조절하며, PPAR  $\delta$ 의 경우는 최근에 발견되어 지방산화 및 세포증식에 관여하는 것으로 추정된다. 종합적으로 PPAR은 지방, 당 대사 등의 조절을 통해 척추동물에서 에너지 항상성 유지에 관여하며, 따라서 비만, 당뇨병, 고지혈증, 동맥경화, 고인슐린혈증, 고혈압 등의 대사성 증후군과 골다공증, 간경화, 천식 등의 염증관련 질환, 그리고 암 등에 대한 치료제 개발용 표적으로 활용된다.

<3> 이러한 작용기전을 바탕으로 PPAR을 이용하여 신약개발이 진행되었고, 다수의 연구자들이 PPAR  $\gamma$  및 PPAR  $\alpha$ 의 완전항진 작용물질(full agonist)의 개발에 초점을 맞추었다. 특히 PPAR  $\gamma$ 에 대한 완전항진 작용물질은 인슐린 비의존성 당뇨병(NIDDM) 동물 모델에서 뛰어난 혈당저하 효과를 나타내며, 티아졸리딘디온(TZD, Thiazolidine-2,4-dione) 및 비 티아졸리딘디온 계열(non-TZD)의 화합물이 이에 속한다 (*J. Med. Chem.*, 1996, 39, 5053.; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 5020.; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 5037.; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 5055.; *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 1927.; *J. Med. Chem.*, 1999, 42, 3785.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 3329.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, 373.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, 2453.; *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 2675.; *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 2061.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 2385.; *Chem. Pharm. Bull.*, 2002, 50, 1349.; *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 789.; *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 1518.; *Bio. Med. Chem. Lett.*, 2002, 77.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2002, 333.; *Chem. Pharm. Bull.*, 2003, 51, 138.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 931.; *Bioorg. Med.*

*Chem. Lett.*, 2003, 1801.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, 257.; *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 1306.; *J. Med. Chem.*, 2003, 46, 3581.).

<4> PPAR  $\gamma$  에 대하여 완전항진 효과를 갖는 티아졸리딘디온 및 비 티아졸리딘디온 계열의 화합물들은 우수한 혈당저하 효과가 있음에도 불구하고, 지방세포분화 촉진에 따른 체중증가, 심장비대효과(Cardiac hypertrophy), 부종, 간독성 유발 가능성 등의 부작용 때문에 이들의 임상학적 사용이 제한되어 왔다.

<5> 따라서, PPAR  $\gamma$  의 활성을 선택적으로 조절할 수 있는 부분항진 물질(SPPARM, Selective PPAR  $\gamma$  Modulator)에 대한 개발이 필요하다. SPPARM은 혈당저하에 관여하는 표적유전자의 조절은 하되, 상기한 완전항진 물질의 부작용에 관여하는 표적 유전자에는 작용하지 않음으로써 기존의 완전항진 물질이 갖는 부작용을 없애는 개선효과를 갖는다 (*Molecular Cell*, 2001, 8, 737; *Molecular Endocrinology*, 2003, 17, 662; *Molecular Endocrinology*, 2002, 16, 2628).

#### 【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

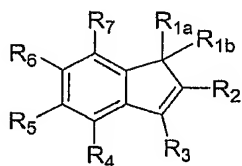
<6> 따라서, 본 발명의 목적은 PPAR의 활성을 선택적으로 조절하여 기존의 완전항진 물질이 갖는 부작용을 유발하지 않는, 신규한 인텐 유도체 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.

<7> 본 발명의 다른 목적은 상기 인텐 유도체를 유효성분으로 함유하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

# 【발명의 구성 및 작용】

<8>            상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명에서는 하기 화학식 1의 인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:

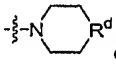
<9>    화학식 1



<11>    상기 식에서,

<12>    R<sub>1a</sub>은 OH 또는 H이고;

<13>    R<sub>1b</sub>은, R<sub>1a</sub>가 OH인 경우에는, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬, 벤질, 또는 할로젠, CN, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> 및 OR<sup>a</sup>로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지

않은 페닐이고, R<sub>1a</sub>가 H인 경우에는, OR<sup>a</sup>, NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, NHCOR<sup>a</sup> 또는 이고 (이때,

R<sup>a</sup>는 H, 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은, C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬이고; R<sup>b</sup> 및 R<sup>c</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-6</sub> 사이클로알킬

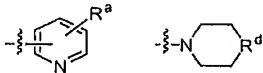


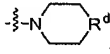
또는 벤질이고;  $R^d$ 는 O, S 또는  $NR^a$ 이다);

<14>  $R_2$ 는 CN,  $CO_2R^a$  또는  $CONR^eR^f$ 이고 (이때,  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같고;  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이다);

<15>  $R_3$ 는 할로젠, CN,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고 (이때,  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같다);

<16>  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 H,  $O(CH_2)_mR^g$  또는  $CH_2R^h$ 이다 (이때,  $R^g$ 는 H,

<17> , 또는 할로젠, CN,  $NH_2$  및  $NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하

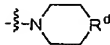
나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;  $R^h$ 는 이고; m은 1, 2 또는 3이고;  $R^a$  및  $R^d$ 는 상기 정의한 바와 같다).



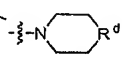
<18> 이하 본 발명을 좀더 상세하게 설명한다.

<19> 본 발명의 인텐 유도체는 기하 및 광학 이성질체를 포함하며, 유리형태, 산 또는 염기 부가염 형태로 존재할 수 있다. 바람직한 산 부가염은 하이드로클로라이드, 트리플루오르아세트산, 시트르산, 락트산, 말레산 또는 푸마르산이고, 바람직

한 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 칼슘 또는 아민계의 유기염기염이다.

<20>           상기 화학식 1의 인텐 유도체에 있어서, 바람직하게는,  $R_{1b}$ 은,  $R_{1a}$ 가 OH인 경우에는,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 벤질, 또는 하나 이상의 메톡시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고,  $R_{1a}$ 가 H인 경우에는,  $OR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NHCOR^a$  또는

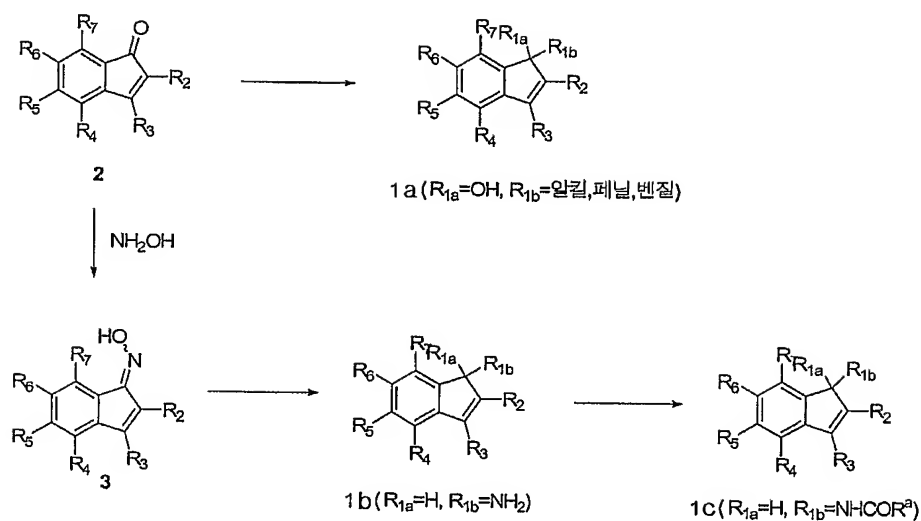
 이고;  $R_3$ 는 하나 이상의 할로겐 또는  $C_{1-4}$  알킬로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;  $R_4$  및  $R_7$ 은 수소이고;  $R^a$ 는 H 또는  $C_{1-6}$  알킬이고;  $R^d$ 는 O 또는 S이고;  $R^g$

는 H, 페닐,    이다.

<21>           더욱 바람직하게는,  $R_3$ 는 페닐이고;  $R_5$ 은 수소이고;  $R_6$ 은  $O(CH_2)_mR^g$  또는  $CH_2R^h$ 이다.

<22>           본 발명에 따른 화학식 1의 화합물은 하기 반응식 1 또는 2로 표시되는 합성 경로에 따라 제조된다.

## 【반응식 1】



<24> 상기 식에서,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.

<25> 화학식 1a( $R_{1a}=\text{OH}$ ,  $R_{1b}=\text{알킬, 페닐, 벤질}$ )의 화합물은 화학식 2의 화합물을 출발 물질로 하여 알킬 또는 아릴 그리냐르 시약 (Grignard reagent)을 이용하거나 알킬 또는 아릴 리튬 시약 (lithium reagent)을 사용하여 첨가반응을 통하여 합성할 수 있다. 바람직하기로는 그리냐르 시약을 사용하고 반응용매는 테트라히드로퓨란, 디에틸 에테르등의 용매가 바람직하며 반응온도는  $0^\circ\text{C}$  내지 실온이, 반응시간은 1시간 이내가 바람직하다. 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 2의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

<26> 이렇게 얻어진 화학식 1a( $R_{1a}=OH$ ,  $R_{1b}$ =알킬, 페닐, 벤질) 화합물의 분자내에 에스테르가 존재하는 경우에는, 수산화나트륨, 수산화리튬등과 같은 무기염기, 테트라히드로퓨란, 메탄올, 에탄올과 같은 용매하에서 반응시키면 해당하는 산을 얻을 수 있다. 이때, 반응온도는 0℃ 내지 실온이, 반응시간은 1시간에서 6시간 이내가 바람직하다. 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 1a( $R_{1a}=OH$ ,  $R_{1b}$ =알킬, 페닐, 벤질) 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

<27> 상기 화학식 2의 화합물을 메탄올 또는 에탄올등의 용매하에서 상온 또는 환류하에서 히드록시아민과 반응시켜 해당하는 화학식 3의 화합물을 만들 수 있다. 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 2의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

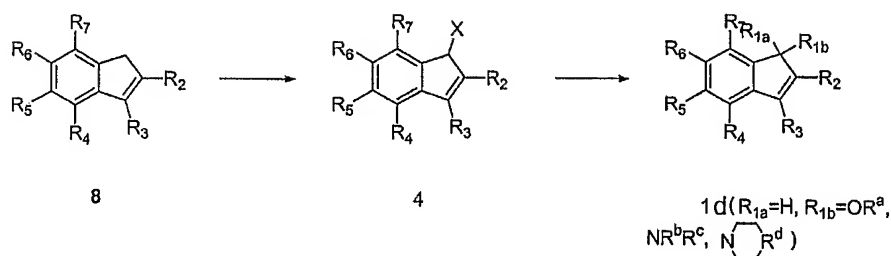
<28> 얻어진 화학식 3의 화합물을 메탄올 또는 에탄올 용매하에서 수소 존재하에 Pt/C, 팔라듐 또는 라니 니켈과 반응시켜 화학식 1b( $R_{1a}=H$ ,  $R_{1b}=NH_2$ )의 화합물을 합성한다. 이때, 수소는 수소풍선을 이용해서 공급하고 반응온도는 10-30℃가, 반응시간은 1-24시간이 바람직하다. 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 3의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

<29> 화학식 1b( $R_{1a}=H$ ,  $R_{1b}=NH_2$ )의 화합물에 디클로로메탄, 클로로포름, 디클로로에탄과 같은 용매에 염기 존재하에서 염화아세트릴 또는 무수아세트산을 가하여 화학식

1c( $R_1=H$ ,  $R_2=NHCOR^a$ )의 화합물을 합성한다. 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식

1b( $R_1=H$ ,  $R_2=NH_2$ ) 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

【반응식 2】



<31> 상기 식에서,  $R_{1a}$ ,  $R_{1b}$ ,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기에서 정의한 바와 같고, X는 할로젠이다.

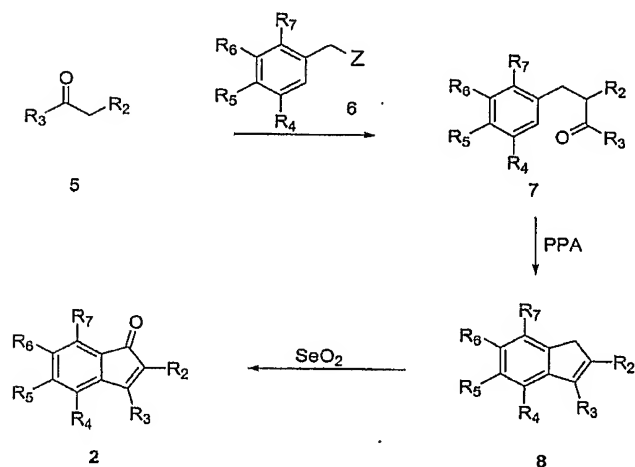
<32> 화학식 8의 화합물을 디클로로메탄, 클로로포름, 디클로로에탄 등의 유기용매 중에서 아조비스이소부티로니트릴과 같은 라디칼 개시제하에 빛을 가하는 조건과 같이 N-브로모숙신이미드(NBS), N-클로로숙신이미드(NCS)와 같은 할로젠화 시약과 반응시켜 화학식 4의 화합물을 얻을 수 있다. 반응온도는 실온 내지는 환류조건이, 반응시간은 1-24시간이 바람직하다. 이 화학식 4의 화합물에 질산은( $AgNO_3$ ), 실버트리플레이트와 같은 무기염을 가하고 해당하는 아민 또는 알콜을 가하여 화학

식 1d( $R_{1a}=H$ ,  $R_{1b}=OR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $\text{N} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{---} \text{---} \end{array} R^d$ )의 화합물을 합성할 수 있다.

<33>

상기 화학식 2의 화합물은 다음 반응식 3, 4, 5 또는 6의 방법을 통하거나 잘 알려진 공지의 방법(*Tetrahedron*, 1995, 51, 12179; *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 4579; *J. Chem. Soc., Perkin Trans I.*, 1992, 2985; *Synthesis*, 1991, 115 & 176; *J. Med. Chem.*, 1988, 31, 1316 & 1754)에 의해 합성할 수 있다.

### 【반응식 3】



<35>

상기 식에서,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기에서 정의한 바와 같고,  $Z$ 는 할로젠 또는 활성화된 이탈기이다.

<36>

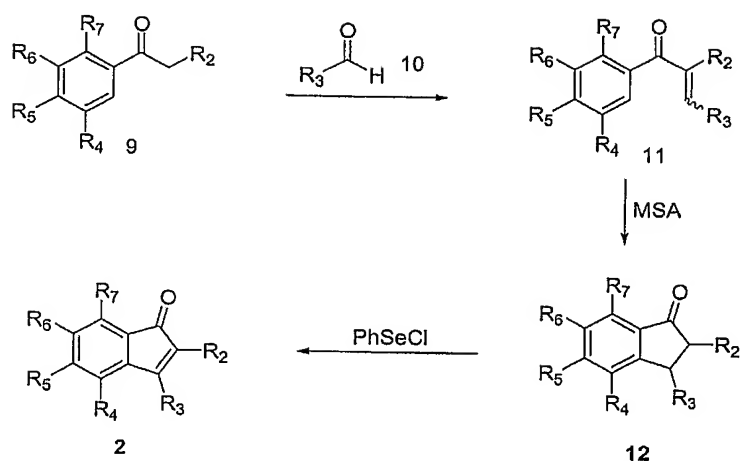
1) 상업적으로 구매 가능하거나 공지의 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있는 화

화학식 5 및 6의 화합물을 반응시켜 화학식 7의 화합물을 합성한다. 이때, 포타시움 카보네이트와 같은 무기염기를 2-10당량 사용하며 디메틸포름아미드와 같은 극성용매가 바람직하다. 필요할 경우 1-3당량의 소듐아यो다이드를 사용할 경우 반응을 촉진시킬 수 있다. 반응온도는 20-50 ℃가, 반응시간은 3-15 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 5의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

<37> 2) 화학식 7의 화합물을 폴리포스포릭산(PPA)을 용매(5-10당량)로 사용하여 30-50 ℃에서 반응시킬 경우 고리화된 화학식 8의 화합물을 얻을 수 있다. 반응시간은 3-12 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 7의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 경우에 따라 크실렌을 공동용매로 사용할 수 있으며 폴리포스포릭산 대신에 메탄술폰산(MSA)이나 피리디늄톨루엔술퍼네이트(PPTS)을 사용하여 반응을 수행할 수 있다.

<38> 3) 화학식 8의 화합물을 일반적으로 사용하는 산화제를 사용하여 화학식 2의 화합물로 산화시킬 수 있다. 가장 바람직한 산화제는 셀레늄디옥사이드로써 과량(5-15당량)의 셀레늄디옥사이드를 1,4-디옥산, 테트라히드로퓨란 등의 용매를 사용하여 50-120 ℃에서 반응시킬 경우 산화된 화학식 2의 화합물을 얻을 수 있다. 반응시간은 7-15 시간이 바람직하다.

## 【반응식 4】



<40> 상기 식에서, R<sub>2</sub> 내지 R<sub>7</sub>은 상기에서 정의한 바와 같다.

<41> 1) 상업적으로 구매 가능하거나 공지의 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있는 화학식 9 및 10의 화합물을 당량비로 축합 반응시켜 화학식 11의 화합물을 합성한다. 본 반응은 피페리딘과 같은 아민계 염기나 소듐 히드록사이드와 같은 무기염기를 2-5 당량 사용하며 디메틸포름아미드, 에탄올, 니트로에탄과 같은 극성용매가 바람직하다. 반응온도는 20-80 ℃가, 반응시간은 3-15 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 9의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

<42> 2) 화학식 11의 화합물을 과량의 메탄술포산(MSA)이나 피리디늄톨루엔설퍼네이트(PPTS), 또는 폴리포스포릭산(PPA)을 사용하여 20-50 ℃에서 반응시킬 경우 고

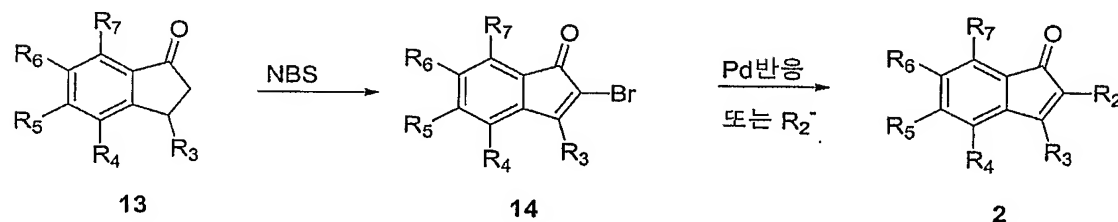


리화된 화학식 12의 화합물을 얻을 수 있다. 반응용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 크실렌등을 사용하며 반응시간은 3-12 시간이 바람직하다.

<43> 화학식 9 및 10의 화합물을 질소 존재하에 알루미늄클로라이드를 사용하여 무수 니트로에탄에서 반응시킬 경우, 축합반응과 고리화 반응이 연속적으로 진행하면서 화학식 12의 화합물을 합성할 수도 있다.

<44> 3) 화학식 12의 화합물을 일반적으로 사용하는 산화조건에서 화학식 2의 화합물로 산화시킬 수 있다. 가장 바람직한 산화제는 페닐셀레늄클로라이드와 과산화수소를 사용하는 경우로써 1-5당량의 피리딘과 같은 아민 염기 존재하에 1-3당량의 셀레늄디옥사이드로 반응시킨 후 과량의 30%-과산화수소를 처리하여 화학식 2의 화합물을 높은 수율로 합성할 수 있다. 용매로는 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소, 1,4-디옥산 등의 용매를 사용하여 20-70 °C에서 반응시키며 반응시간은 3-15 시간이 바람직하다.

### 【반응식 5】



<46> 상기 식에서,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기에서 정의한 바와 같다.

<47> 1) 상업적으로 구매 가능하거나 공지의 방법에 의해 쉽게 제조할 수 있는 화학식 13의 화합물을 브롬화 반응시켜 화학식 14의 화합물을 합성한다. 본 반응은 1-3당량의 N-브로모숙신이미드(NBS)를 사용하여 사염화탄소 용매에서 적외선램프로 빛을 조사하면서 반응시킨다. 반응온도는 50-100 °C가, 반응시간은 0.5-3 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 상기 화학식 13의 화합물이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다.

<48> 적외선 대신에 촉매량의 라디칼반응 개시제(예; 아조비스이소부티로니트릴 등)을 사용하여 사염화탄소 용매에서 반응온도 50-100 °C, 반응시간은 0.5-3 시간 동안 반응시킬 경우에도 화학식 14의 화합물을 합성할 수 있다.

<49> 2) 화학식 14의 화합물로부터 팔라듐 촉매를 사용한 탄소-탄소 결합반응을 통하여 알킬, 아릴, 헤테로고리 등 다양한 형태의 치환기가 도입된 화학식 2의 화합물을 쉽게 합성할 수 있다. 반응조건은 일반적으로 잘 알려진 스즈키반응(Suzuki reaction), 헤크반응(Heck reaction) 조건을 사용한다. 또한, 화학식 14의 화합물을 적당한 친핵체를 사용하여 반응시킬 경우 브롬을 치환시킬 수 있다. 화학식 14의 화합물과 1-5당량의 쿠퍼시아나이드, 소듐메탄술포네이트 등과 70-150 °C에서 반응시킬 경우 친핵체가 치환된 화학식 2의 화합물을 쉽게 얻을 수 있다. 반응용매로는 니트로에탄, 디메틸포름아미드와 같은 극성용매가, 반응시간은 3-15 시간이 바람직하다.

## 【반응식 6】



<51> 상기 식에서,  $R_2$  내지  $R_7$ 은 상기에서 정의한 바와 같고, Y는 히드록시, 티올, 아미노,  $C_{1-6}$  알킬 또는 할로젠이고, n은 0 또는 1 내지 5의 정수이다.

<52> 1) 화학식 15로 표시되는 인덴 화합물의 치환체 Y가 히드록시, 티올, 아미노인 경우, 다양한 카르복시산이나 그것의 산염화물과 공지의 반응조건에서 아실화반응시켜 다양한 형태의 치환체가 도입된 화학식 2의 화합물을 쉽게 합성할 수 있다. 카르복시산을 사용한 아실화반응의 경우 동량의 카르복시산과 디시클로헥실카보디이미드(DCC)와 같은 축합체를 사용하여 디클로로메탄 용매에서 상온에서 1-12시간동안 교반시켜 화학식 2의 화합물을 합성한다.

<53> 산염화물을 사용한 아실화반응의 경우 동량의 산염화물과 1-2당량의 트리에틸아민과 같은 아민 염기를 사용하여 디클로로메탄 용매에서 0-30℃에서 1-5시간동안 교반시켜 합성한다. 또한 미즈노브반응과 같이 일반적으로 잘 알려진 알킬화반응을 통하여 술파이드, 에테르, 알킬아미노형태가 도입된 화학식 2의 화합물을 쉽

게 합성할 수 있다. 미즈노브반응의 경우 1-3당량의 알콜, 트리페닐포스핀 및 DEAD (디에틸 아조디카복실레이트)를 테트라히드로퓨란 용매에서 반응온도 0-30℃, 반응 시간 3-12시간동안 교반시켜 화학식 2의 화합물을 합성한다.

<54> 또한 할로 알킬 또는 아릴로 치환된 할로알킬과 알킬화반응을 통하여 화학식 2의 화합물을 합성할 수 있다. 소듐 하이드라이드, 포타시움 카보네이트, 수산화 나트륨과 같은 염기 조건하에서 할로 알킬 또는 아릴로 치환된 할로알킬과 아세톤 또는 N,N-디메틸 포름아미드하에서 반응온도 20-100℃, 반응시간 3-12시간 교반하여 화학식 2의 화합물을 합성한다.

<55> 2) 화학식 15로 표시되는 인덴 화합물의 벤젠고리의 치환체 Y가 C<sub>1-6</sub> 알킬기 인 경우, 먼저 할로젠화반응을 통해 할로젠을 도입한 후 원하는 친핵체와의 치환반응을 통해 다양한 치환체가 도입된 화학식 2의 화합물을 합성할 수 있다. 할로젠화 반응은 공지의 반응조건에서 수행하였는데 브롬화반응의 경우 1-3당량의 N-브로모 숙신이미드(NBS)를 사용하여 사염화탄소 용매에서 적외선램프로 빛을 조사하면서 반응시킨다. 반응온도는 50-100℃가, 반응시간은 0.5-3 시간이 바람직하며 반응이 종료되는 시점은 출발물질이 전부 소비되는 때이며, 이는 박층크로마토그래피에 의해 쉽게 확인될 수 있다. 적외선 대신에 촉매량의 라디칼반응 개시제(예; 아조비스 이소부티로니트릴)를 사용하여 사염화탄소 용매에서 반응온도 50-100℃, 반응시간은 0.5-3 시간 동안 반응시킬 경우에도 브롬화반응을 진행할 수 있다.

<56> 할로젠화 반응을 통하여 얻은 중간체 화합물을 다양한 종류의 친핵체, 즉 히

드록시, 아미노, 티올, 또는 카르복시산을 갖는 알킬, 아릴, 헤테로고리 등과 공지의 반응조건하에서 치환 반응시켜 목적하는 화학식 2의 화합물을 합성한다. 일반적인 치환반응의 반응조건은 1-2당량의 치환체를 사용하여 디클로로메탄, 테트라히드로퓨란, 디메틸포름아미드 등의 용매에서 반응시킨다. 1-3당량의 포타시움카보네이트와 같은 무기염기나 트리에틸아민과 같은 아민염기를 사용하며 반응온도는 0-70℃, 반응시간은 1-7 시간이다. 경우에 따라 1-3당량의 소듐아이오다이드를 첨가할 경우 반응시간을 단축시킬 수 있다.

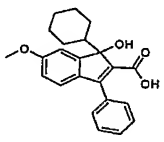
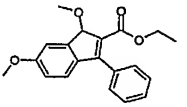
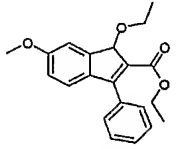
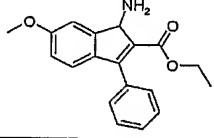
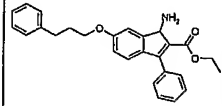
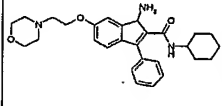
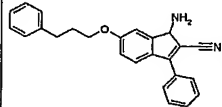
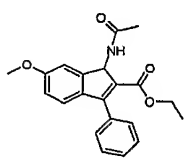
<57> 3) 화학식 15로 표시되는 인덴 화합물의 벤젠고리의 치환체에서  $n$ 이 0이고  $Y$ 가 할로젠인 경우, 팔라듐 촉매를 사용한 스즈키반응(Suzuki reaction), 헤크반응(Heck reaction), 스틸레반응(Stille reaction)등과 같은 탄소-탄소 결합반응을 통하여 알킬, 아릴, 헤테로고리 등 다양한 형태의 치환기가 도입된 화학식 2의 화합물을 쉽게 합성할 수 있다. 반응조건은 일반적으로 잘 알려진 스즈키반응(Suzuki reaction), 헤크반응(Heck reaction), 스틸레반응(Stille reaction) 조건을 사용한다.

<58> 본 발명에 따라 제조되는 화학식 1로 표시되는 인덴 유도체의 대표적인 예를 들어 보면 다음 표 1과 같다.

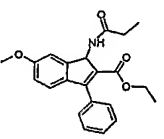
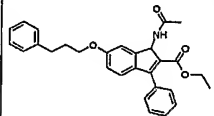
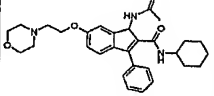
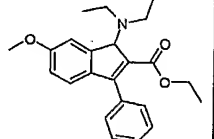
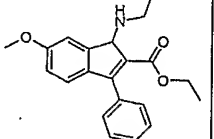
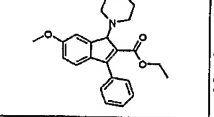
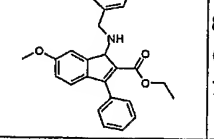
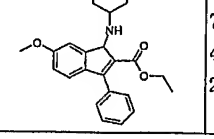
【표 1】

번호	화합물 구조	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ
1		7.53-7.46 (m, 5H) 7.31-7.24 (m, 5H) 7.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H) 6.85-6.79 (m, 2H) 4.45 (s, 1H) 4.09-3.91 (m, 2H) 3.76 (s, 3H) 0.92 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
2		7.51-7.46 (m, 5H) 7.26-7.07 (m, 4H) 6.86 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H) 6.78-6.75 (m, 2H) 4.45 (s, 1H) 4.09-3.91 (m, 2H) 3.81 (s, 3H) 3.76 (s, 3H) 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
3		7.43-7.34 (m, 5H) 7.26 (s, 1H) 7.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H) 6.79 (dd, <i>J</i> = 2.3 Hz, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H) 4.10-4.06 (m, 2H) 3.86 (s, 3H) 2.57 (sept, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H) 1.22 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H) 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) 0.69 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)
4		7.44~6.79(m, 8H), 4.10(q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 3.88(s, 3H), 1.78(s, 3H), 1.06(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)
5		7.35~6.77(m, 13H), 4.13(q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 4.05(s, 1H), 3.85(s, 3H), 3.48(s, 2H), 1.05(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)
6		7.51~6.75(m, 8H), 4.12~4.02(m, 2H), 3.94(s, 1H), 3.86(s, 3H), 2.17~1.08(m, 10H), 1.00(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)
7		7.63~6.73(m, 18H), 4.47(s, 1H), 4.11(q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 4.07~ 3.88(m, 2H), 2.75(t, <i>J</i> =7.6 Hz, 2H), 2.07~2.00(m, 2H), 0.93(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H)
8		7.68~6.75(m, 13H), 4.43(s, 1H), 4.04~4.00(q, <i>J</i> =7.2 Hz, 2H), 4.01~3.93(m, 2H), 3.69(t, <i>J</i> =4.9 Hz, 4H), 2.73(t, <i>J</i> =5.1 Hz, 2H), 2.51(t, <i>J</i> =4.9 Hz, 4H), 0.92(t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H); mp 121-12 3℃

번호	화합물 구조	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$
9		7.60-7.06 (m, 13H) 3.95-4.05 (m, 2H) 3.60-3.80 (m, 4H) 3.45 (s, 2H) 2.30-2.43 (m, 4H) 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)
10		8.53-8.49 (m, 1H) 7.59-7.51 (m, 6H) 7.48-7.06 (m, 8H) 6.85-6.74 (m, 2H) 4.35-4.27 (m, 2H) 4.00-3.92 (m, 2H) 3.19 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H) 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H)
11		7.70-6.90 (m, 18H) 3.95 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H) 2.77 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H) 2.10-2.04 (m, 2H)
12		7.50-6.72(m, 18H), 4.01(t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.52(s, 3H), 2.75(t, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.10-2.04(m, 2H)
13		7.46-6.73(m, 13H), 3.75(s, 3H)
14		7.45-6.80(m, 8H), 3.88(s, 3H), 1.78(s, 3H)
15		7.39-6.78(m, 13H), 3.87(s, 3H), 3.50(s, 2H)
16		7.45-6.77(m, 18H), 4.05-3.87(m, 2H), 2.76(t, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.06-2.01(m, 2H)

번호	화합물 구조	$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) $\delta$
17		7.53~6.77(m, 8H), 3.86(s, 1H), 2.23~0.88(m, 11H)
18		7.51~7.41 (m, 5H) 7.17 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H) 7.10 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H) 6.83 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H) 5.48 (s, 1H) 4.22~4.09 (m, 2H) 3.87 (s, 3H) 3.30 (s, 3H) 1.12 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)
19		7.51~7.42 (m, 5H) 7.16 (s, 1H) 7.08 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H) 7.82 (dd, $J$ = 8.3, 2.3 Hz, 1H) 5.49 (s, 1H) 4.24~4.07 (m, 2H) 3.86 (s, 3H) 3.64~3.49 (m, 2H) 1.22 (t, $J$ = 7.0 Hz, 3H) 1.13 (t, $J$ = 7.1 Hz, 3H)
20		7.22~7.06 (m, 6H) 6.92~6.86 (m, 2H) 6.04 (brs, $\text{NH}_2$ ) 4.72 (s, 1H) 4.11~4.03 (m, 2H) 3.84 (s, 3H) 1.05 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)
21		7.29~7.04 (m, 11H) 7.04~6.85 (m, 2H) 6.01 (brs, 2H) 4.71 (s, 1H) 4.12~3.95 (m, 4H) 2.81 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H) 2.11 (qujnt, $J$ = 7.2 Hz, 2H) 1.05 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)
22		7.32~7.16 (m, 5H) 7.01 (d, $J$ = 8.3 Hz, 1H) 6.92 (d, $J$ = 2.2 Hz, 1H) 6.82 (dd, $J$ = 2.2 8.3 Hz, 1H) 6.25 (brs, 2H) 4.54 (s, 1H) 4.10~4.20 (m, 3H) 3.74 (t, $J$ = 4.6 Hz, 4H) 2.81 (t, $J$ = 5.7 Hz, 3H) 2.54 (t, $J$ = 4.6 Hz, 4H) 0.70~1.46 (m, 10H)
23		7.34~7.09 (m, 11H) 6.93~6.83 (m, 2H) 4.89 (s, 2H) 3.99 (t, $J$ = 6.5 Hz, 2H) 2.82 (t, $J$ = 6.5 Hz, 2H) 2.10 (qujnt, $J$ = 6.5 Hz, 2H)
24		10.47 (brs, 1H) 7.86 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H) 7.24~7.17 (m, 3H) 7.04~7.01 (m, 3H) 6.89 (dd, $J$ = 8.4, 2.4 Hz, 1H) 4.72 (s, 1H) 4.13~4.01 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 1.04 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H)



번호	화합물 구조	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> , 200 MHz) δ
25		10.52 (brs, 1H) 7.92 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H) 7.21-7.16 (m, 3H) 7.04-7.00 (m, 3H) 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.4 Hz, 1H) 4.71 (s, 1H) 4.11-4.02 (m, 2H) 3.85 (s, 3H) 2.58 (q, <i>J</i> = 15.1, 7.6 Hz, 2H) 1.34 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H) 1.04 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H)
26		10.45 (brs, 1H) 7.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H) 7.31-7.17 (m, 10H) 7.02 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H) 6.89 (dd, <i>J</i> = 2.4, 8.4 Hz, 1H) 4.71 (s, 1H) 4.12-3.99 (m, 4H) 2.82 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H) 2.33 (s, 3H) 2.11 (quint, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H) 1.04 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
27		11.62 (s, 1H) 7.88 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H) 7.33-7.26 (m, 5H) 7.15 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H) 6.97-6.83 (m, 1H) 5.29 (d, 6.82 <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H) 4.10-4.20 (m, 3H) 3.68-3.65 (m, 4H) 2.81 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H) 2.54-2.59 (m, 4H) 2.31 (s, 3H) 0.70-1.46 (m, 10H)
28		7.45-7.00 (m, 7H) 6.80 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H) 4.77 (s, 1H) 4.02-3.92 (m, 2H) 3.83 (s, 3H) 3.60 (q, <i>J</i> = 14.4, 7.2 Hz, 4H) 1.20 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H) 0.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
29		7.35 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H) 7.21-7.06 (m, 6H) 6.86 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H) 4.68 (s, 1H) 4.07-3.94 (m, 4H) 3.83 (s, 3H) 1.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H) 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
30		7.21-7.02 (m, 7H) 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H) 4.77 (s, 1H) 4.00-3.90 (m, 6H) 3.82 (s, 3H) 3.73-3.65 (m, 2H) 3.57-3.52 (m, 2H) 0.97 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
31		8.37 (brs, 1H) 7.44-7.14 (m, 12H) 7.05 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H) 5.00 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H) 4.70 (s, 1H) 4.04-3.98 (m, 2H) 3.64 (s, 3H) 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)
32		7.21-7.05 (m, 7H) 7.86 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H) 4.66 (s, 1H) 4.07-3.96 (m, 3H) 3.83 (s, 3H) 2.21-2.13 (m, 2H) 1.88-1.83 (m, 2H) 1.69-1.26 (m, 6H) 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)

<63> 1) 1-히드록시-6-메톡시-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

<64> 2) 1-히드록시-6-메톡시-1-(3-메톡시-페닐)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에

## 스테르

- <65> 3) 1-히드록시-1-이소프로필-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <66> 4) 1-히드록시-6-메톡시-1-메틸-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <67> 5) 1-벤질-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <68> 6) 1-시클로헥실-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <69> 7) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <70> 8) 1-히드록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <71> 9) 1-히드록시-6-모포린-4-일메틸-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <72> 10) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(2-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <73> 11) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴
- <74> 12) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르
- <75> 13) 1-히드록시-6-메톡시-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산
- <76> 14) 1-히드록시-6-메톡시-1-메틸-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산
- <77> 15) 1-벤질-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산
- <78> 16) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산

- <79> 17) 1-시클로헥실-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산
- <80> 18) 1,6-디메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <81> 19) 1-에톡시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <82> 20) 1-아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <83> 21) 1-아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <84> 22) 1-아미노-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실  
아미드
- <85> 23) 1-아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴
- <86> 24) 1-아세틸아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <87> 25) 6-메톡시-3-페닐-1-프로피오닐아미노-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <88> 26) 1-아세틸아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스  
테르
- <89> 27) 1-아세틸아미노-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클  
로헥실아미드
- <90> 28) 1-디에틸아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <91> 29) 1-에틸아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <92> 30) 6-메톡시-1-모포린-4-일-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <93> 31) 1-벤질아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- <94> 32) 1-시클로헥실아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르.

<95> 이와 같이 제조된, 본 발명의 화학식 1의 인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 PPAR의 활성을 선택적으로 조절하여 기존의 완전항진 물질이 갖는 전형적인 체중증가, 간독성, 심장독성 등의 부작용을 유발하지 않는다.

<96> 따라서, 본 발명에서는 활성성분의 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 발명의 약학 조성물은 인슐린 비의존성 진성 당뇨병, 비만, 동맥경화, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압 등의 대사성 증후군, 골다공증, 간경화, 천식 등의 염증관련 질환, 그리고 암 등 PPAR의 활성조절에 의해 치료되거나 예방할 수 있는 질환의 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

<97> 본 발명의 약학 조성물은 다양한 경구 또는 비경구 투여 형태로 제형화할 수 있다. 경구 투여용 제형으로는 예를 들면 정제, 환제, 경·연질 캡셀제, 액제, 현탁제, 유화제, 시럽제, 과립제, 엘릭시르제(elixirs) 등이 있는데, 이들 제형은 유효성분 이외에 희석제(예: 락토즈, 덱스트로즈, 수크로즈, 만니톨, 솔비톨, 셀룰로즈 및/또는 글리신), 활택제(예: 실리카, 탈크, 스테아르산 및 그의 마그네슘 또는 칼슘염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜)를 함유하고 있다. 정제는 또한 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및/또는 폴리비닐피롤리딘과 같은 결합제를 함유할 수 있으며, 경우에 따라 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염과 같은 붕해제 또는 비등 혼합물 및/또는 흡수제, 착색제, 향미제, 및 감미제를 함유할 수 있다.

<98> 또한, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 유효 성분으로 하는 약학 조성물

은 비경구 투여할 수 있으며, 비경구 투여는 피하주사, 정맥주사, 근육내 주사 또는 흉부내 주사를 주입하는 방법에 의한다. 이때, 비경구 투여용 제형으로 제제화 하기 위하여 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 안정제 또는 완충제와 함께 물에서 혼합하여 용액 또는 현탁액으로 제조하고, 이를 앰플 또는 바이알의 단위 투여형으로 제조할 수 있다.

<99>           상기 조성물은 멸균되고/되거나 방부제, 안정화제, 수화제 또는 유화 촉진제, 삼투압 조절을 위한 염 및/또는 완충제 등의 보조제, 및 기타 치료적으로 유용한 물질을 함유할 수 있으며, 통상적인 방법인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제제화할 수 있다.

<100>           유효 성분으로서 화학식 1의 화합물은 사람을 포함하는 포유동물에 대해 하루에 0.1 내지 500 mg/kg(체중), 바람직하게는 0.5 내지 100 mg/kg(체중)의 양으로 1일 1회 또는 분할하여 경구 또는 비경구적 경로를 통해 투여할 수 있다.

<101>           이하, 하기 실시예에 의하여 본 발명을 좀더 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

<102>           제조예 1) 6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 합성

<103>           에틸 벤조일 아세테이트 (7g, 36.42 mmol)와 포타시움 카보네이트(15.1g, 109.26 mmol), 소듐 아이오다이드 (6.55g, 43.70 mmol)을 N,N-디메틸 포름아미드에 녹여

상온에서 교반 후, 3-메톡시 벤질 크로라이드 (6.274g, 40.06 mmol)를 가했다. 반응 혼합물을 상온에서 1시간 교반 후, 염화암모늄 포화수용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 크로마토그래피하여 2-(3-메톡시-벤질)-3-옥소-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르 (10.69g, 94%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96(dd,  $J=6.8\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.56(m, 1H) 7.24(d,  $J=10.6\text{Hz}$ , 1H), 6.84~6.69(m, 3H), 4.63(t,  $J=7.3\text{Hz}$ , 1H), 4.16~4.06(m, 2H), 3.76(s, 3H), 3.31(d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.13(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

<104> 2-(3-메톡시-벤질)-3-옥소-3-페닐프로피온산 에틸 에스테르 (10.69g, 34.26 mmol)과 폴리 포스포릭산 (100g)를 섞어 기계교반기로 1시간동안 30~45℃에서 교반하였다. 진한 황토색의 혼합액을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 크로마토그래피하여 흰색고체로 6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (4.064g, 40%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46~7.40(m, 5H), 7.20(q,  $J=10.8\text{Hz}$ , 2H), 6.87(dd, 8.6Hz,  $J=2.3\text{Hz}$ , 1H), 4.13(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 1.14(t, 7.1Hz, 3H).

<105> 제조예 2) 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르의 합성

<106> 에틸 벤조일 아세테이트 (27.6g, 161.28 mmol)와 포타시움 카보네이트 (44.58g, 322.56 mmol) 소듐 아이오다이드 (29g, 193.53 mmol)을 N,N-디메틸 포름아미드 에 녹여 상온에서 1시간 교반한 후, 3-클로로메틸페놀 (27.6g, 193.538mmol)를 가했다. 반응 혼합물을 상온에서 5시간 교반 후, 염화암모늄 포화수용액으로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 크로마토그래피하여 2-(3-히드록시-벤질)-3-옥소-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르(46.51mg, 96%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99~7.94(m, 2H), 7.60~7.40(m, 3H) 7.23(m, 1H), 6.79~6.67(m, 3H), 4.65(m 1H), 4.20~4.05(m, 2H), 3.28(d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 2H), 1.17~1.08(m, 3H).

<107> 2-(3-히드록시-벤질)-3-옥소-3-페닐-프로피온산 에틸 에스테르 (10g, 33.51 mmol) 과 폴리 포스포릭산 (100g)를 섞어 기계교반기로 2시간동안 상온에서 교반하였다. 밝은 노랑색의 혼합액을 물로 처리하고, 에틸 아세테이트로 추출한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 같은 량의 실험을 7회 반복해서 모은 감압 농축한 혼합 액을 관 크로마토그래피하여 옅은 노랑색 고체로 6-히드록시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(29.7 g, 45%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45~7.39(m, 5H), 7.26(d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.02(t,  $J=0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.77(dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.30(s, 1H), 4.13(q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H), 3.81(s, 1H), 1.13(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

<108> 6-히드록시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (16.00g, 57.07 mmol)를 1,4-다이옥산에 녹이고, 셀레니움 디옥사이드 (63.33g, 570.07 mmol)를 가하여 10 시간 동안 가열 환류 교반하였다. 반응이 완결 된 후 냉각하고 1M 탄산수소 나트륨을 가하고, 디에틸에테르로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 크로마토그래피하여 6-히드록시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(10.198g, 61%)를 붉은색의 고체로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44~7.38 (m, 5H), 7.12 (d,  $J$  =8.4Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  =2.0Hz, 1H), 6.76 (dd,  $J$  =8.4, 2.0Hz, 1H), 4.12 (q,  $J$  =7.1Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 1.12 (t,  $J$  =7.1Hz, 3H).

<109> 실시예 1)

<110> 제조예 1의 화합물 6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1g, 3.39 mmol)를 1,4-다이옥산에 녹이고, 셀레니움 디옥사이드 (5.65 g, 50.96 mmol)를 가했다. 24시간 가열 환류 교반 후 1M 탄산수소 나트륨으로 씻고, 디에틸에테르로 추출 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 크로마토그래피하여 짙은 붉은색의 고체로 6-메톡시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(756mg, 72%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51(s, 5H), 7.19(d,  $J$  =2.4Hz, 1H), 7.08(d,  $J$  =8.2Hz, 1H), 6.83(dd,  $J$  =8.0Hz,  $J$  =2.2Hz, 1H),



4.18(q, J=7.1Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 1.15(t, J=7.1Hz, 3H).

<111> 6-메톡시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (300 mg, 0.97 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 페닐마그네슘클로라이드 1.5 당량을 0℃에서 가하고 1 시간 교반하였다. 반응이 끝난 후 염화나트륨 수용액을 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 판크로마토그래피로 분리하여 1-히드록시-6-메톡시-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(285 mg, 76 %)를 얻었다.

<112> 실시예 2)

<113> 실시예 1과 동일한 방법으로 6-메톡시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (100mg, 0.325 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 3-메톡시페닐마그네슘 브로마이드 1.5 당량을 0℃에서 가하고 1 시간 교반하였다. 반응이 끝난 후 염화나트륨 수용액을 가한후 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 판크로마토그래피로 분리하여 1-히드록시-6-메톡시-1-(3-메톡시-페닐)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(122 mg, 90.4 %)를 얻었다.

<114> 실시예 3)

<115> 실시예 1과 동일한 방법으로 6-메톡시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (300 mg, 0.974 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 이소프로필마그네슘

크로라이드 1.5 당량을 0℃에서 가하고 1 시간 교반하였다. 반응이 끝난 후 염화나트륨 수용액을 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 판크로마토그래피로 분리하여 1-히드록시-1-이소프로필-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(155 mg, 45.2 %)를 얻었다.

<116> 실시예 4)

<117> 실시예 1과 동일한 방법으로 6-메톡시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (300 mg, 0.974 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 메틸마그네슘 크로라이드 1.2 당량을 0℃에서 가하고 3 시간 교반하였다. 반응이 끝난 후 염화나트륨 수용액을 가한후 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 판크로마토그래피로 분리하여 1-히드록시-6-메톡시-1-메틸-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(126 mg, 38 %)를 얻었다.

<118> 실시예 5)

<119> 실시예 1과 동일한 방법으로 6-메톡시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (300 mg, 0.974 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹이고 벤질마그네슘 크로라이드 1.2 당량을 0℃에서 가하고 3 시간 교반하였다. 반응이 끝난 후 염화나트륨 수용액을 가한후 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 판크로마토그래피로 분리하여 1-벤질-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(50 mg, 13 %)를 얻었다.

<120> 실시예 6)

<121> 실시예 1과 동일한 방법으로 6-메톡시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (78 mg, 0.253 mmol)을 넣고 테트라히드로퓨란에 녹인 후 18%-시클로헥실 마그네슘 크로라이드 (0.7 mL, 0.506 mmol)을 가한 후 0℃에서 5시간 교반하였다. 반응이 끝나면 염화나트륨 수용액과 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 관크로마토그래피하여 1-시클로헥실-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(30 mg, 30 %)를 얻었다.

<122> 실시예 7)

<123> 제조예 2에서 얻은 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (2 g, 6.79 mmol), 포타시움 카보네이트 (1.40 g, 10.19 mmol)와 소듐 아이오다이드 (0.2 g, 1.39 mmol)를 N,N-디메틸 포름아미드에 녹이고, 1-브로모-3-페닐 프로판 (2.066 mL, 13.592mmol)을 가했다. 상온에서 8시간 교반 후 반응 혼합물을 염화 암모늄 포화수용액으로 씻고, 에틸 아세테이트로 추출 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 크로마토그래피하여 짙은 붉은 색의 고체로 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(2.37g, 85 %)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.56(d, J=9Hz, 5H), 7.36~7.21(m, 6H),

7.09(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.83(dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ , 1H), 4.26~4.16(m, 2H), 4.03(t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.98~2.80(m, 2H), 2.22~2.07(m, 2H), 1.63~1.15(m, 3H).

<124> 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (350 mg, 0.85 mmol)을 넣고 테트라히드로퓨란에 녹인 후 페닐마그네슘 클로라이드(0.064 mL, 0.93 mmol)을 가한 후 0℃에서 1시간동안 교반하였다. 반응이 끝나면 염화나트륨 수용액과 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (475 mg, 100 %)를 얻었다.

<125> 실시예 8)

<126> 제조예 2에서 얻은 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (10.90 g, 26.75 mmol)를 테트라히드로퓨란:벤젠 (270 mL:90 mL)에 녹이고 2-히드록시 에틸 모포린 (5.83 g, 44.45 mmol), 트리페닐포스핀 (11.66 g, 44.45 mmol)를 각각 넣어주고 온도를 0℃로 맞춘 후 디이소프로필 아조디카복실레이트 (8.99 g, 44.45 mmol)를 천천히 적가하여 상온에서 2시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 포화염화나트륨 수용액을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피하여 목적물 6-(2-모포린-4-일에톡시)-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

(14g, 93%)를 붉은색 고체로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45(s, 5H), 7.18(d,  $J=2\text{Hz}$ , 1H), 7.07(d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.84(m, 1H), 4.14~4.12(m, 4H), 2.80(t,  $J=5.6\text{Hz}$ , 2H), 2.78~2.57(m, 4H), 1.14(t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

<127> 6-(2-모포린-4-일에톡시)-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1.5 g, 3.68 mmol)을 넣고 테트라히드로퓨란에 녹인 후 페닐마그네슘 크로라이드 (3.865 mL, 5.89 mmol)을 투입한 후 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 끝나면 염화나트륨 수용액과 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 1-히드록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(788 mg, 44 %)를 얻었다.

<128> 실시예 9)

<129> 3-메틸 아세토펜 (4.5 g, 33.54 mmol)을 넣고 소듐 하이드라이드(3.1 g, 77.1 mmol) 및 디에틸카보네이트를 가한 후, 80 ℃로 가열하면서 2시간 교반하였다. 반응이 완료되면 얼음물을 가하고 초산을 가했다. 에틸 아세테이트/포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기층으로 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조하고 농축하였다. 관크로마토그래피하여 3-옥소-3-m-톨릴프로피온산 에틸 에스테르(5.8g, 84%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83~7.63 (m, 2H) 7.42~7.28 (m, 2H) 4.27~4.18 (m, 2H) 3.97 (s, 2H) 2.40 (s, 3H) 1.36~1.23 (m, 3H).

<130> 3-옥소-3-m-톨릴프로피온산 에틸 에스테르 (1 g, 4.84 mmol)을 넣고 벤젠에 녹인 후 벤즈알데히드 (0.51 g, 4.84 mmol)를 가하고 초산 (0.15 g, 2.49 mmol)과 피페리딘 (0.06 g, 0.8 mmol)을 가한 다음 교반 환류하면서 4시간 정도 반응시켰다. 반응이 완료되면 에틸 아세테이트/포화염화나트륨 수용액/탄산수소 나트륨을 사용하여 유기층으로 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조하고 농축하였다. 판크로마토그래피하여 2-(3-메틸벤조일)-3-페닐아크릴산 에틸 에스테르(1g, 70%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H) 7.86~7.73 (m, 2H) 7.35~7.21 (m, 7H) 4.26~4.19 (m, 2H) 2.39 (s, 3H) 1.20~1.16 (m, 3H).

<131> 2-(3-메틸벤조일)-3-페닐아크릴산 에틸 에스테르 (1 g, 3.39 mmol)을 넣은 후 디클로로메탄을 가하여 녹이고 메탄술폰산 (5.22 g, 54.35 mmol)를 가한 다음 실온에서 3시간 교반하였다. 반응이 완료되면 0 °C로 냉각 시키고 탄산수소 나트륨을 가하여 중화 시킨 후 디클로로메탄을 사용하여 유기층으로 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조 한 후 여과 농축하였다. 판크로마토그래피하여 5-메틸-3-옥소-1-페닐인단-2-카르복시산 에틸 에스테르(273 mg, 27%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73~7.61 (m, 1H) 7.48~7.04 (m, 7H) 4.98~4.94 (m, 1H) 4.29~4.22 (m, 2H) 3.67~3.60 (m, 1H) 2.41 (s, 3H) 1.33~1.13 (m, 3H).

<132> 페닐셀레닐 크로라이드 (72mg, 0.37 mmol)를 넣고 디클로로메탄을 가하여 녹인 후 0°C로 냉각시키고 피리딘 (32 mg, 1.2 mmol)을 넣었다. 20분 정도 교반한 후 5-메

틸-3-옥소-1-페닐인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.34mmol)을 디클로로메탄에 녹여 첨가한 다음 실온에서 2시간 교반하였다. 반응이 완료되면 10% 염산 (5mL)을 가하고 0℃로 냉각하고 30% 과산화수소수 (1mL)를 가했다. 물 (5mL)을 가하고 디클로로메탄을 사용하여 유기층으로 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조 한 후 여과 농축하였다. 관크로마토그래피하여 6-메틸-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (51mg, 51%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51~7.04(m, 8H) 4.24~4.12(m, 2H) 2.39(s, 3H) 1.25~1.12(m, 3H).

<133> 6-메틸-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (3 g, 10.3 mmol)을 사염화탄소에 녹인 후, N-브로모숙신이미드 (2 g, 11.4 mmol)와 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (500 mg, 3.09 mmol)을 넣었다. 375W 텅스텐 램프로 빛을 쬔여주며 3시간 정도 환류교반하며 반응시켰다. 반응이 완결되면 디클로로메탄/포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기층을 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조한 후 여과 농축하였다. 관크로마토그래피하여 오일 상태의 6-브로모메틸-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1.4g, 36.7%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79~7.16 (m, 8H), 4.50 (s, 2H), 4.26 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 1.16 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

<134> 6-브로모메틸-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1.1 g, 2.96 mmol)을 N,N-디메틸 포름아미드에 녹인 후, 피리딘 (264  $\mu\text{L}$ , 3.26mmol)과 모포린

(284  $\mu$ l, 3.26 mmol)을 넣고 2시간 정도 반응시켰다. 반응이 종결되면 에틸 아세테이트/염화암모늄/포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기층을 추출하고 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조 한 후 여과 농축하였다. 관크로마토그래피하여 붉은색 오일 상태의 6-모포린-4-일메틸-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (180 mg, 16.1%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61~7.11 (m, 8H), 4.19 (q,  $J=7.1\text{Hz}$ , 2H), 3.70 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.51 (s, 2H), 2.44 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 1.15 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 3H).

<135> 6-모포린-4-일메틸-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (30 mg, 0.08 mmol)을 넣고 테트라히드로퓨란에 녹인 후 페닐마그네슘 크로라이드 (0.12 mL, 0.24 mmol)을 투입한 후 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 끝나면 염화나트륨 수용액과 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 관 크로마토그래피하여 1-히드록시-6-모포린-4-일메틸-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(10 mg, 27 %)를 얻었다.

<136> 실시예 10)

<137> 제조예 2에서 얻은 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (300 mg, 1.019 mmol)를 테트라히드로퓨란:벤젠 (30 mL:10 mL)에 녹이고 2-피리딘 에탄올 (308 mg, 2.039 mmol), 트리페닐 포스핀 (534 mg, 2.039mmol)를 각각 넣어 주고 온도를 0°C로 맞춘 후 디이소프로필 아조디카복실레이트 (412 mg, 2.039



mmol)를 천천히 적가하여 상온에서 1시간 교반하였다. 반응이 완결된 후 포화염화나트륨 수용액을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트)로 분리하여 6-[2-(피리딘-2-일)-에톡시]-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(388 mg, 89%)를 붉은색 고체로 얻었다.

<138> 1-옥소-3-페닐-6-(2-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (60 mg, 0.15 mmol)을 넣고 테트라히드로퓨란에 녹인 후 페닐마그네슘 클로라이드 (0.15 mL, 0.3 mmol)을 투입한 후 실온에서 5분 동안 교반하였다. 반응이 끝나면 염화나트륨 수용액과 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 관 크로마토그래피하여 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(2-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(44 mg, 61 %)를 얻었다.

<139> 실시예 11)

<140> 3-페닐-1-[3-(3-페닐-프로폭시)-페닐]-프로펜온 (20 g, 58.406 mmol)에 폴리포스포릭산 (200 g)를 섞어 기계교반기로 6시간동안 45℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 처리하여 에틸 아세테이트로 추출한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조, 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산 =1:5)로 분리하여 흰색 고체로 3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-인단-1-온(17.9 g, 81%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36~7.09 (m, 13H), 4.52 (dd, J =7.8, 3.6Hz, 1H), 4.01 (t,

$J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.25 (dd,  $J = 19.3$ , 7.7Hz, 1H), 2.81 (t,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 2H), 2.68 (dd,  $J = 19.3$ , 3.6Hz, 1H), 2.14 (m, 2H).

<141> 3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-인덴-1-온 (200 mg, 0.586 mmol) 를 사염화탄소에 녹인 후 N-브로모숙신이미드 (313 mg, 1.75 mmol)와 2,2'-아조비스이소부티로니트릴 (9.7 mg)를 가하고 375W 텅스텐 램프하에 1시간 동안 환류교반시켰다. 반응이 완결되면 혼합물에 포화염화나트륨 수용액을 가하고 디클로로메탄으로 추출 후 분리된 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조, 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:5)로 분리하여 붉은색 고체의 목적물(147 mg, 60%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.69~7.16 (m, 11H), 7.02 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.2$ , 2.3Hz, 1H), 3.97 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.81 (t,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.11 (m, 2H).

<142> 2-브로모-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)인덴-1-온 (1.0 g, 2.3 mmol)를 N,N-디메틸 폼아미드(10 mL)에 녹인 후 구리(I)시아나이드 (617 mg, 6.9 mmol)를 가하고 150℃에서 3시간동안 교반하였다. 반응이 완결되면 냉각하고 포화 염화암모늄을 가하여 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조, 여과 후 농축한 잔여물을 관 크로마토그래피 (에틸 아세테이트:헥산=1:3)로 분리하여 붉은색 고체의 목적물(700 mg, 80%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR 200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83~7.18 (m, 12H), 6.89(dd,  $J = 8.2$ ,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 4.02(t,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.81(t,  $J$

=6.3Hz, 2H), 2.13(m, 2H).

<143> 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴 (100 mg, 0.274 mmol)를  $N_2$  하에서 테트라히드로퓨란에 녹였다. 이후 페닐 마그네슘 크로라이드 (2M sol, 0.131 $\mu$ l)를 가해 0℃에서 2시간동안 교반 하였다. 반응이 완결된 혼합액에 포화염화나트륨 수용액을 가하고, 에틸 아세테이트로 추출하여 분리된 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 감압 농축한 혼합액을 관 크로마토그래피 하여 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴(80.7 mg, 66%)을 분홍색 고체로 얻었다.  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.70~6.90 (m, 18H), 3.95 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.77 (t, J=7.4Hz, 2H), 2.10~2.04 (m, 2H).

<144> 실시예 12)

<145> 실시예 7에서 얻은 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (2 g, 4.85 mmol)을 메탄올에 녹인 후 p-톨루엔술폰산(92 mg, 0.49 mmol)을 넣고 1일간 환류 교반하였다. 반응이 끝나면 탄산수소 나트륨으로 씻고 포화염화나트륨 수용액과 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하였다. 반응혼합물을 관크로마토그래피로 분리하여 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르 (1.2 g, 62%)를 얻었다.  $^1H$  NMR (200

MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51~6.78 (m, 13H), 4.01 (t, *J*=6.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.81 (t, *J*=7.2, 2H), 2.11 (m, 2H).

<146> 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르 (350 mg, 0.878 mmol)을 넣고 테트라히드로퓨란에 녹인 후 페닐마그네슘 크로라이드 (0.483 mL, 0.966 mmol)을 투입한 후 0℃에서 3시간 교반하였다. 반응이 끝난 후 염화나트륨 수용액과 에틸 아세테이트로 추출하고 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후 판크로마토그래피하여 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르 (378 mg, 90 %)를 얻었다.

<147> 실시예 13)

<148> 실시예 1의 화합물 (110 mg, 0.285 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹인 후 수산화나트륨(과량)을 물에 녹여 가하고 에탄올을 층 분리가 되지 않도록 넣어주었다. 상온에서 1일 동안 교반한 후 2N 염산으로 pH 3~4로 맞추고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 1-히드록시-6-메톡시-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 (99 mg, 97 %)을 얻었다.

<149> 실시예 14)

<150> 실시예 4의 화합물 (100 mg, 0.309 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹인 후 수산화나트륨(과량)을 물에 녹여 가하고 에탄올을 층 분리가 되지 않도록 넣어주었다. 상온

에서 1일 동안 교반한 후 2N 염산으로 pH 3~4로 맞추고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 1-히드록시-6-메톡시-1-메틸-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 (63 mg, 69 %)을 얻었다.

<151> 실시예 15)

<152> 실시예 5의 화합물 (35 mg, 0.087 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹인 후 수산화나트륨(과량)을 물에 녹여 가하고 에탄올을 충분리가 되지 않도록 넣어주었다. 상온에서 1일동안 교반한 후 2N 염산으로 pH 3~4로 맞추고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 1-벤질-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 (35 mg, 100 %)을 얻었다.

<153> 실시예 16)

<154> 실시예 7의 화합물 (200 mg, 0.408 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹인 후 수산화나트륨(과량)을 물에 녹여 투입하고 에탄올을 충분리가 되지 않도록 넣어주었다. 상온에서 5시간 동안 교반한 후 2N 염산으로 pH 3~4로 맞추고 에틸 아세테이트로 추출한 후 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 (85 mg, 45 %)을 얻었다.

<155> 실시예 17)

- <156> 실시예 6의 화합물 (20 mg, 0.051 mmol)을 테트라히드로퓨란에 녹인 후 수산화나트륨(과량)을 물에 녹여 가하고 에탄올을 층 분리가 되지 않도록 넣어주었다. 상온에서 1일동안 교반한 후 2N 염산으로 pH 3~4로 맞추고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 1-시클로헥실-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 (15 mg, 80 %)을 얻었다.
- <157> 실시예 18)
- <158> 제조예 1의 화합물 6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1.5 g, 5.10 mmol)을 디클로로메탄 (80 mL)에 N-브로모숙신이미드 (1.09 g, 6.12 mmol), 아조비스이소부티로니트릴 (0.08g, 0.51 mmol)을 가한 뒤 빛을 쬌(텅스텐 램프 이용) 실온에서 2시간 반응하였다. 이를 디클로로메탄과 포화염화나트륨 수용액으로 추출한 뒤 분리한 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축한 다음 관크로마토그래피 (에틸 아세테이트/n-헥산=1/20→1/9)하여 1-브로모-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(1.4 g, 74 %)를 노란색 고체로 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.42 (m, 5H) 7.21 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H) 7.13 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H) 6.86 (dd,  $J$  = 8.4, 2.4 Hz, 1H) 5.85 (s, 1H) 4.25-4.10 (m, 2H) 3.88 (s, 3H) 1.15 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H).
- <159> 1-브로모-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(60 mg, 0.18 mmol)을 메탄올 (10 mL)에 녹인 후 질산은 (37.20 mg, 0.22 mmol)을 가하여 실온에서

3시간 반응하였다. 이를 여과하여 여액을 감압농축한 뒤 관크로마토그래피하여 1,6-디메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(14 mg, 24 %)를 얻었다.

<160> 실시예 19)

<161> 실시예 18과 같은 방법으로 1-브로모-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (30 mg, 0.09 mmol)을 에탄올 (3 mL)에 녹인 후 질산은 (15.50 mg, 0.09 mmol)을 가하여 실온에서 3.5시간 반응하였다. 이를 여과하여 여액을 감압농축한 뒤 관크로마토그래피하여 1-메톡시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(16 mg, 52 %)를 얻었다.

<162> 실시예 20)

<163> 실시예 1에서 얻은 6-메톡시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1.6 g, 5.19 mmol)을 에탄올 (100 mL)에 히드록실아민 하이드로클로라이드 (1.08 g, 15.57 mmol), 피리딘 (1.64 g, 1.68 mL, 20.76 mmol)을 가하고 1시간 동안 환류 교반하였다. 상온으로 식힌 뒤 감압농축하여 용매를 제거한 다음 에틸 아세테이트와 탄산수소나트륨 포화용액으로 추출하였다. 분리한 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축한 다음 관크로마토그래피하여 1-히드록시이미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.41 (brs, 1H) 8.10 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 1H) 7.47-7.42 (m, 5H) 7.12 (d,

$J = 8.4$  Hz, 1H) 6.88 (dd,  $J = 8.4$ , 2.4 Hz, 1H) 4.17 (q,  $J = 14.4$ , 7.2 Hz, 2H) 3.89 (s, 3H) 1.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).

<164> 1-히드록시이미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1.00 g, 3.09 mmol)을 메탄올 (100 mL)에 녹인 후 10%-팔라듐 (583 mg)을 넣은 후 수소 풍선을 꽂아 실온에서 15시간 교반하였다. 이를 셀라이트를 이용하여 여과한 후 여액을 감압농축하여 관크로마토그래피하여 1-아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(786 mg, 82 %)를 얻었다.

<165> 실시예 21)

<166> 실시예 7에서 얻은 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (1.5 g, 3.64 mmol)을 에탄올 (100 mL)용매에서 히드록실아민 하이드로클로라이드 (759 mg, 10.92 mmol), 피리딘 (1.15 g, 15.56 mmol)을 가하고 1시간 동안 환류교반하였다. 상온으로 식힌 뒤 감압농축하여 용매를 제거한 다음 에틸 아세테이트와 탄산수소 나트륨 포화용액으로 추출하였다. 분리한 유기층을 무수 황산마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축한 다음 관크로마토그래피하여 1-히드록시이미노-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(0.91 g, 58%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11.3 (brs, 1H) 8.10 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H) 7.47-7.42 (m, 10H) 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H) 6.88 (dd,  $J = 8.4$ , 2.4 Hz, 1H) 4.17 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H) 4.04 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H) 2.83 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H) 2.11 (quint,  $J = 6.8$  Hz, 2H) 1.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).



<167> 1-히드록시이미노-3-페닐-6-(3-페닐프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (0.5 g, 1.17 mmol)을 메탄올 (30 mL)에 녹인 후 10%-팔라듐 (400 mg)을 넣은 후 수소 풍선을 꽂아 실온에서 15시간 교반하였다. 이를 셀라이트를 이용하여 여과한 후 여액을 감압농축하여 판크로마토그래피하여 1-아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(377 mg, 78 %)를 얻었다.

<168> 실시예 22)

<169> 제조예 2의 화합물 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (500 mg, 1.70 mmol)을 메탄올에 녹인 후, *p*-톨루엔 술폰산 (65 mg, 0.34 mmol)을 넣고 환류교반하며 24시간 정도 반응시켰다. 농축하여 판 크로마토그래피하여 붉은 색 고체 상태의 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르 (470mg, 98.6%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.75~6.81(m, 8H), 3.73(s, 3H).

<170> 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르(2.6 g, 9.28 mmol)을 디클로로에탄에 녹인 후, 보론 트리브로마이드 메틸 술파이드(6.0 mL, 27.84 mmol)을 넣고 90℃ 정도에서 2시간 정도 환류교반하면서 반응시켰다. 반응액을 식힌 후, 얼음조(Ice bath) 하에서 천천히 탄산수소 나트륨을 넣으며 중화시켰다. 반응액을 6N 염산을 사용하여 pH 2로 맞추고 디클로로메탄/물로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조하고 여과 농축한 후 재결정하여 6-히드록시-1-옥소-

3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 (1.2 g, 48.6%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79~6.84(m, 8H).

<171> 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산(100 mg, 0.38 mmol)을 디클로로메탄에 녹인 후, 10℃ 정도에서 트리에틸아민 (175  $\mu\text{l}$ , 1.25 mmol)와 시클로헥실아민 (43  $\mu\text{l}$ , 0.38 mmol)을 넣어주고 비스(2-옥소-3-옥사졸린)포스포릴 크로라이드 (100 mg, 0.38 mmol)을 넣어주었다. 상온에서 10~20분 정도 반응시킨 후, 수조(water bath) 하에서 다시 1시간 정도 반응시켰다. 물을 넣어 반응을 종결한 후 탄산수소나트륨으로 씻어주고 에틸 아세테이트/물을 사용하여 유기층을 추출하고 무수 황산마그네슘을 가하여 건조하고 여과 농축하였다. 관크로마토그래피하여 붉은색 고체 상태의 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드 (26 mg, 20.0%)을 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68~6.80 (m, 8H), 3.87 (m, 1H), 1.80~1.34 (m, 10H).

<172> 6-히드록시-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드 (141mg, 0.41mmol)을 테트라히드로퓨란:벤젠 (3mL:2mL)에 녹인 후, 4-(2-히드록시에틸)모포린 (99  $\mu\text{l}$ , 0.82 mmol)을 넣고 트리페닐 포스핀 (215 mg, 0.82 mmol)을 가했다. 0℃로 냉각 시키고 디이소프로필 아조디카복실레이트 (149  $\mu\text{l}$ , 0.82 mmol)를 가한 후 0℃에서 실온으로 온도를 올려서 2시간 정도 교반시켰다. 반응이 완료되면 반응액을 농축하고 에틸 아세테이트/포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기층을 추출

하고, 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조 후, 여과 농축하고 관크로마토그래피하여

6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드  
(165 mg, 88.3%)를 얻었다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.92~6.85 (m, 8H), 4.16  
(t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.86(m, 1H), 3.73 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 2.82 (t,  $J=5.4\text{Hz}$ , 2H)  
2.57 (t,  $J=4.8\text{Hz}$ , 4H), 1.81~1.34 (m, 10H).

<173>

6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1-옥소-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드  
(130 mg, 0.28 mmol)을 에탄올 (20 mL)용매에서 히드록실아민 하이드로클로라이드  
(60 mg, 0.85 mmol), 피리딘 (892 mg, 1.13 mmol)을 가하고 1시간 동안 환류교반하  
였다. 상온으로 식힌 뒤 감압농축하여 용매를 제거한 다음 디클로로메탄과 탄산수  
소 나트륨 포화용액으로 추출하였다. 분리한 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건  
조하고 여과하여 농축한 다음 관크로마토그래피하여 1-히드록시이미노-6-(2-모포린  
-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드 (86 mg, 64%)를 얻  
었다. 얻은 1-히드록시이미노-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복  
시산 시클로헥실아미드 (80 mg, 0.17 mmol)을 메탄올 (20 mL)에 녹인 후 10%-팔라  
듐 (100 mg)을 넣은 후 수소 풍선을 꽂아 실온에서 15시간 교반하였다. 이를 셀라  
이트를 이용하여 여과한 후 여액을 감압농축하고 관크로마토그래피하여 1-아미노-  
6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드(14 mg,  
18 %)를 얻었다.

<174> 실시예 23)

<175> 실시예 11에서 얻은 1-옥소-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴 (293 mg, 0.80 mmol)을 에탄올 (20 mL)용매에서 히드록실아민 하이드로클로라이드 (167 mg, 2.41 mmol), 피리딘 (254 mg, 3.21 mmol)을 가하고 3시간 동안 환류교반 하였다. 상온으로 식힌 뒤 감압농축하여 용매를 제거한 다음 에틸 아세테이트와 탄산수소 나트륨 포화용액으로 추출하였다. 분리한 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축한 다음 판크로마토그래피하여 1-히드록시이미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴 (230 mg, 75%)을 얻었다. 얻은 1-히드록시이미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴 (230 mg, 0.60 mmol)을 메탄올 (20 mL)에 녹인후 10%-팔라듐 (230 mg)을 넣은 후 수소 풍선을 꽂아 실온에서 15시간 교반하였다. 이를 셀라이트를 이용하여 여과한 후 여액을 감압농축하고 판크로마토그래피하여 1-아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴 (90 mg, 41 %)을 얻었다.

<176> 실시예 24)

<177> 실시예 20의 화합물 1-아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (60 mg, 0.19 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹이고 아세틸 크로라이드 (76.15 mg, 70.0  $\mu$ l, 0.97 mmol), 트리에틸아민 (130.00 mg, 0.18 mL, 1.28 mmol)을 0°C에서 차례로 가한 후 실온에서 1시간 교반하였다. 이를 디클로로메탄과 포화

염화나트륨 수용액으로 추출하고, 분리한 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 여과, 농축한 다음 관크로마토그래피하여 1-아세틸아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(48 mg, 71 %)를 얻었다.

<178> 실시예 25)

<179> 실시예 20의 화합물 1-아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(50 mg, 0.16 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹이고 프로피오닐 크로라이드 (150.38 mg, 0.14 mL, 1.62 mmol), 트리에틸아민 (180.12 mg, 0.25 mL, 1.78 mmol)을 0℃에서 차례로 가한 후 실온에서 24시간 교반하였다. 출발물질이 남아있어 프로피오닐 크로라이드를 과량 (2 mL) 더 넣고 15시간 반응을 더 수행하였다. 이를 디클로로메탄과 포화염화나트륨 수용액으로 추출하고, 분리한 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 여과, 농축한 다음 관크로마토그래피하여 6-메톡시-3-페닐-1-프로피오닐아미노-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(29mg, 50 %)를 얻었다.

<180> 실시예 26)

<181> 실시예 21의 생성물인 1-아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (30 mg, 0.07 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹이고 아세틸 크로라이드 (30 mg, 0.37 mmol), 트리에틸아민 (40 mg, 0.37 mmol)을 0℃에서 차례로 가한 후 실온에서 24시간 교반하였다. 이를 디클로로메탄과 포화염화나트륨 수용액으

로 추출하고, 분리한 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 여과, 농축한 다음 관크로마토그래피하여 1-아세틸아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(15 mg, 45 %)를 얻었다.

<182> 실시예 27)

<183> 실시예 22의 생성물인 1-아미노-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드 (14 mg, 0.03 mmol) 을 디클로로메탄 (10 mL)에 녹이고 아세틸 크로라이드 (24 mg, 0.3 mmol), 트리에틸아민 (30 mg, 0.3 mmol)을 0℃에서 차례로 가한 후 실온에서 24시간 교반하였다. 이를 디클로로메탄과 포화염화나트륨 수용액으로 추출하고, 분리한 유기층은 무수 황산 마그네슘으로 건조하여 여과, 농축한 다음 관크로마토그래피하여 1-아세틸아미노-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드(3 mg, 20 %)를 얻었다.

<184> 실시예 28)

<185> 실시예 18에서 얻은 1-브로모-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.27 mmol)을 테트라히드로퓨란 (10 mL)에 넣고, 디에틸아민 (98.74 mg, 0.14 mL, 1.35 mmol)을 적가한 후 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 후 감압 농축하고 관크로마토그래피하여 1-디에틸아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(65 mg, 66.3 %)를 얻었다.

<186> 실시예 29)

<187> 실시예 28과 같은 방법으로 1-브로모-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.27 mmol)을 테트라히드로퓨란 (10 mL)에 넣고, 테트라히드로퓨란 (0.68 mL, 1.35 mmol)에 용해된 에틸아민 2.0 M 용액을 적가한 후 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 후 감압농축하고 관크로마토그래피하여 1-에틸아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(68 mg, 75.6 %)를 얻었다.

<188> 실시예 30)

<189> 실시예 28과 같은 방법으로 1-브로모-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (150 mg, 0.40 mmol)을 테트라히드로퓨란 (15 mL)에 넣고, 모포린 (175.01 mg, 0.18 mL, 2.01 mmol)을 적가한 후 실온에서 12시간 교반하였다. 반응 후 감압농축하고 관크로마토그래피하여 6-메톡시-1-모포린-4-일-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(126 mg, 83 %)를 얻었다.

<190> 실시예 31)

<191> 실시예 28과 같은 방법으로 1-브로모-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (120 mg, 0.32 mmol)을 테트라히드로퓨란 (10 mL)에 넣고, 벤질아민 (102.87 mg, 0.11 mL, 0.93 mmol), 소듐 아이오다이드 (9.60 mg, 0.06 mmol)을 가한 후 6시간 환류교반하였다. 이를 에틸 아세테이트와 포화염화나트륨 수용액으

로 추출한 뒤 분리한 유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조하고 여과하여 농축한 다음 판크로마토그래피하여 1-벤질아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(56 mg, 44 %)를 얻었다.

<192> 실시예 32)

<193> 실시예 28과 같은 방법으로 1-브로모-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르 (100 mg, 0.27mmol)을 테트라히드로퓨란 (10 mL)에 시클로헥실아민 (132.86 mg, 0.15 mL, 1.34 mmol)을 적가한 후 실온에서 1시간 교반하였다. 반응 후 감압농축하고 판크로마토그래피하여 1-시클로헥실아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르(25 mg, 24 %)를 얻었다.

<194> <제제예 1> 시럽제의 제조

<195> 실시예 8에서 제조한 [표 8번 화합물]로부터 통상적인 방법으로 얻은 1-히드록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염 2g, 당 25.4g 및 사카린 0.4g을 온수 80g에 용해시키고, 이 용액을 냉각시킨 다음 여기에 글리세린 8.0g, 사카린 0.4g, 향미료 0.04g, 에탄올 4.0g, 소르브산 0.4g 및 물로 이루어진 용액을 제조하여 병에 넣었다. 이 혼합물에 물을 첨가하여 100mL가 되도록 맞추었다. 본 시럽제의 구성성분을 하기 표 2에 나타내었다.

【표 2】

구성 성분	함량
-------	----



1-히드록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H-인 텐-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염	2 g
사카린	0.8 g
당	25.4 g
글리세린	8.0 g
향미료	0.04 g
에탄올	4.0 g
소르브산	0.4 g
증류수	정량

<197> <제제예 2> 정제의 제조

<198> 실시예 8에서 제조한 [표 8번 화합물]로부터 통상적인 방법으로 얻은 1-히드  
록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H -인텐-2-카르복시산 에틸에스테르의  
염산염 250g을 락토오스 175.9g, 감자 전분 180g 및 콜로이드성 규산 32g과 혼합하  
였다. 이 혼합물에 10% 젤라틴 용액을 첨가시킨 다음, 분쇄하여 14 메쉬체를 통과  
시켰다. 이것을 건조시키고 여기에 감자 전분 160g, 활석 50g 및 스테아린산 마그  
네슘 5g을 첨가해서 얻은 혼합물을 정제로 만들었다. 본 정제의 구성성분을 하기  
표 3에 나타내었다.

【표 3】

<199>

구성 성분	함량
1-히드록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H-인 텐-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염	250 g
락토오스	175.9 g
감자 전분	180 g
콜로이드성 규산	32 g
10% 젤라틴 용액	
감자 전분	160 g
활석	50 g
스테아린산 마그네슘	5 g

<200> <제제예 3> 주사액제의 제조

<201> 실시예 8에서 제조한 [표 8번 화합물]로부터 통상적인 방법으로 얻은 1-히드록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염 1g, 염화나트륨 0.6g 및 아스코르브산 0.1g을 증류수에 용해시켜서 100mL를 만들었다. 이 용액을 병에 넣고 20℃에서 30분간 가열하여 멸균시켜 주사액제를 만들었다. 본 주사액제의 구성성분을 하기 표 4에 나타내었다.

【표 4】

구성 성분	함량
1-히드록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염	1 g
염화나트륨	0.6 g
아스코르브산	0.1 g
증류수	정량

<203> <시험예 1> PPAR $\gamma$  결합 활성측정

<204> PPAR $\gamma$ 에 대한 결합 활성을 측정하기 위해 세포상에서 아래와 같은 방법을 사용하였다. 인간유전자의 PPAR $\gamma$ 의 리간드 결합부위와 이스트의 GAL-4 유전자의 DNA 결합부위를 융합한 발현 벡터(vector)와 루시퍼레이즈 리포터 벡터(luciferase reporter vector)를 NIH/3T3 셀(cell)에 동시에 발현시킨 후 24시간 배양하였다. 이 세포용액을 96 웰(well)에  $2 \times 10^4$  cell/well이 되게 가한 후 본 발명의 시험 화합

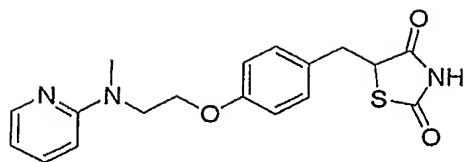
물 및 대조 화합물 각각을 가하여 24시간 배양하고 세포를 용해시켰다. 세포용해액의 루시퍼레이즈 활성을 측정하여 시험 및 대조 화합물의 PPAR $\gamma$ 에 대한 활성정도를 EC<sub>50</sub> (최대활성의 50%를 나타내는 농도)로 산출하여, 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다. 대조 화합물로서 하기 화학식 16의 구조를 갖는 로지글리타존(rosiglitazone)을 사용하였다. 이때, 로지글리타존은 문헌(J. Med. Chem. 1994, 37, 3977)에 기재된 방법에 따라 합성하였다.

【표 5】

&lt;205&gt;

화합물 (표)	EC <sub>50</sub> (nM)
3	250
4	230
5	95
6	50
7	25
8	75
10	150
11	100
15	230
18	45
19	20
24	50
25	12
26	40
32	250
로지글리타존	300

【화학식 16】



<207>           상기 표 5로부터 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 대조물질에 비해 우수한 PPAR  $\gamma$  결합 활성을 나타내었다.

<208>   <시험예 2> 마우스에서의 혈당 저하율 측정

<209>           본 한국화학연구원에서 자체 육종한 고혈당과 고인슐린혈증을 나타내는 제2형 당뇨병 모델동물인 ob/ob 마우스(수컷, 8-9주령)을 사용하여 실시예 8에서 제조한 [표 8번 화합물]로부터 통상적인 방법으로 얻은 1-히드록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸에스테르의 염산염의 혈중 글루코스 강하능을 다음과 같이 측정하였다.

<210>           화합물을 식염수-0.2% 트윈(Tween) 80 용액에 현탁하여 50 mg/kg 용량으로, 하루 1회 5일간 복강 투여하고, 이와는 별도로 하루 2회(100 mg/kg 용량) 14일간 경구 투여하였다. 5일 복강 투여의 경우 1, 3, 5일에, 14일 경구 투여의 경우 5, 10, 14일에 혈액을 채취하여 혈당을 측정하였으며, 하기 표 6에 용매 (식염수-0.2% 트윈 80) 투여군 대비 억제정도를 %로 나타내었다. 이어, 14일간의 투여가 끝난 후 16시간 동안 절식한 다음 글루코스 경구투여에 대한 반응이 개선되었는지 경구 당 부하시험(Oral Glucose Tolerance Test, OGTT)을 아래와 같이 실시하였다. 글루코스 2g/kg를 경구투여한 다음 0, 15, 30, 60 및 120분에 혈액을 채취하여 혈중 글루

코스 농도를 측정하고 120분간의 글루코스 총 변화량을 산출하여, 하기 표 6에 용매 (식염수-0.2% 트윈 80) 투여군 대비 억제정도를 %로 나타내었다.

【표 6】

&lt;211&gt;

구 분	저하율 (%)
복강 투여 (50mg/kg/day)	32.0
경구 투여 (100mg/kg/day)	23.7
경구 당 부하시험(혈당)	10.2

&lt;212&gt;

또한, C57/BL6J 마우스 (수컷, 4주령)에 10-11주 동안 고지방 식이 (60% 지방)를 하여 고혈당 및 인슐린 저항성을 유발시킨 마우스에 대해 상기한 방법과 유사한 방법(14일간 경구 투여하되 하루 1회)으로 혈당 및 혈중 인슐린 저하율을 각각 측정하고, 이어 각각 상기한 방법으로 경구 당 부하시험을 수행하여, 그 결과를 하기 표 7에 나타내었다. 이와 관련한 부작용에 대한 효과를 측정하기 위해 체중, 간무게, 심장무게 등을 측정하고, GPT 및 GOT의 수치를 시판 키트를 이용하여 측정하여, 그 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

【표 7】

&lt;213&gt;

구 분	저하율 (%)
혈중 글루코스 농도	30.0
혈중 인슐린 농도	44.6
경구 당 부하시험	23.8(혈당)/56.2(인슐린)

【표 8】

&lt;214&gt;

	체중 (g)	심장무게 (g)	간무게 (g)	GPT/GOT(karmen)
--	--------	----------	---------	-----------------

기준	40 $\pm$ 2.0	0.133 $\pm$ 0.012	1.42 $\pm$ 0.11	52 $\pm$ 10/ 48 $\pm$ 11
본 발명 화합물	37 $\pm$ 2.0	0.117 $\pm$ 0.012	1.22 $\pm$ 0.10	47 $\pm$ 6.5/ 35 $\pm$ 6.2
로지글리타존	40 $\pm$ 1.6	0.133 $\pm$ 0.004	1.35 $\pm$ 0.14	79 $\pm$ 8.3/ 40 $\pm$ 7.1

&lt;215&gt;

상기 표 6, 7 및 8로부터 알 수 있듯이, 본 발명의 화합물은 경구 또는 복강 투여되어 우수한 혈당 및 혈중 인슐린 강하작용을 나타내었으며, 기존의 PPAR $\gamma$  완전항진 물질이 갖는 부작용, 즉 전형적인 체중증가, 간독성, 심장독성 등의 현상을 나타내지 않았다.

#### 【발명의 효과】

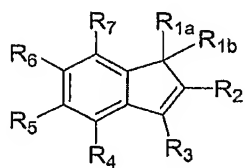
&lt;216&gt;

본 발명의 인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 PPAR의 활성을 선택적으로 조절하여 기존의 완전항진 물질이 갖는 전형적인 체중증가, 간독성, 심장독성 등의 부작용을 유발하지 않으므로, 이를 포함하는 약학 조성물은 인슐린 비의존성 진성 당뇨병, 비만, 동맥경화, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압 등의 대사성 증후군, 골다공증, 간경화, 천식 등의 염증관련 질환, 그리고 암 등 PPAR의 활성조절에 의해 치료되거나 예방할 수 있는 질환의 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

## 【청구의 범위】

## 【청구항 1】

하기 화학식 1의 인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:

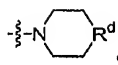


상기 식에서,

$R_{1a}$ 은 OH 또는 H이고;

$R_{1b}$ 은,  $R_{1a}$ 가 OH인 경우에는,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 벤질, 또는 할로젠, CN,

$NH_2$ ,  $NO_2$  및  $OR^a$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지

않은 페닐이고,  $R_{1a}$ 가 H인 경우에는,  $OR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,  $NHCO R^a$  또는 이고 (이때,

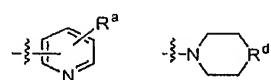
$R^a$ 는 H, 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않은,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이고;  $R^b$  및  $R^c$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬

또는 벤질이고;  $R^d$ 는 O, S 또는  $NR^a$ 이다);

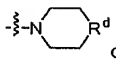
$R_2$ 는  $CN$ ,  $CO_2R^a$  또는  $CONR^eR^f$ 이고 (이때,  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같고;  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립적으로  $H$ ,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이다);

$R_3$ 는 할로젠,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고 (이때,  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같다);

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로  $H$ ,  $O(CH_2)_mR^g$  또는  $CH_2R^h$ 이다 (이때,  $R^g$ 는  $H$ ,



, 또는 할로젠,  $CN$ ,  $NH_2$  및  $NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하

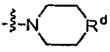
나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;  $R^h$ 는  이고;  $m$ 은 1, 2 또는 3이고;  $R^a$  및  $R^d$ 는 상기 정의한 바와 같다).

## 【청구항 2】



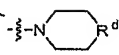
제 1 항에 있어서,

$R_{1b}$ 가,  $R_{1a}$ 가  $OH$ 인 경우에는,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬, 벤질, 또는 하나 이상의 메톡시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고,  $R_{1a}$ 가  $H$ 인 경우에는,  $OR^a$ ,  $NR^bR^c$ ,



NHCOR<sup>a</sup> 또는  이고; R<sub>3</sub>가 하나 이상의 할로젠 또는 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환되거나

치환되지 않은 페닐이고; R<sub>4</sub> 및 R<sub>7</sub>가 수소이고; R<sup>a</sup>가 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sup>d</sup>가 O

또는 S이고; R<sup>g</sup>가 H, 페닐,    인 것을 특징으로 하는, 인텐

유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 【청구항 3】

제 2 항에 있어서,

R<sub>3</sub>가 페닐이고; R<sub>5</sub>가 수소이고; R<sub>6</sub>가 O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>R<sup>g</sup> 또는 CH<sub>2</sub>R<sup>h</sup> 인 것을 특징으로 하는,

인텐 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

### 【청구항 4】

제 1 항에 있어서,

- 1) 1-히드록시-6-메톡시-1,3-디페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 2) 1-히드록시-6-메톡시-1-(3-메톡시-페닐)-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 3) 1-히드록시-1-이소프로필-6-메톡시-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 4) 1-히드록시-6-메톡시-1-메틸-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 5) 1-벤질-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인텐-2-카르복시산 에틸 에스테르

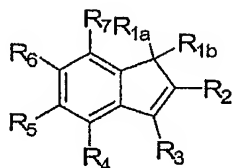
- 6) 1-시클로헥실-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 7) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 8) 1-히드록시-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 9) 1-히드록시-6-모포린-4-일메틸-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 10) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(2-피리딘-2-일-에톡시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 11) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴
- 12) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 메틸 에스테르
- 13) 1-히드록시-6-메톡시-1,3-디페닐-1H-인덴-2-카르복시산
- 14) 1-히드록시-6-메톡시-1-메틸-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산
- 15) 1-벤질-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산
- 16) 1-히드록시-1,3-디페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산
- 17) 1-시클로헥실-1-히드록시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산
- 18) 1,6-디메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 19) 1-에톡시-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 20) 1-아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르

- 21) 1-아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 22) 1-아미노-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드
- 23) 1-아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카보니트릴
- 24) 1-아세틸아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 25) 6-메톡시-3-페닐-1-프로피오닐아미노-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 26) 1-아세틸아미노-3-페닐-6-(3-페닐-프로폭시)-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 27) 1-아세틸아미노-6-(2-모포린-4-일-에톡시)-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 시클로헥실아미드
- 28) 1-디에틸아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 29) 1-에틸아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 30) 6-메톡시-1-모포린-4-일-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 31) 1-벤질아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르, 또는
- 32) 1-시클로헥실아미노-6-메톡시-3-페닐-1H-인덴-2-카르복시산 에틸 에스테르
- 인 것을 특징으로 하는, 인덴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

#### 【청구항 5】

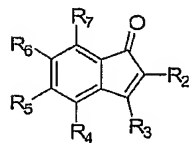
하기 화학식 2의 인덴은 화합물을 알킬 또는 아릴 그리냐르 시약(Grignard reagent)과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1a의 인덴 유도체의 제조방법:

## 【화학식 1a】



( $R_{1a}$ =OH,  $R_{1b}$ =알킬, 페닐, 벤질)

## 【화학식 2】



상기 식에서,

$R_2$ 는 CN,  $\text{CO}_2R^a$  또는  $\text{CONR}^eR^f$ 이고 (이때,  $R^a$ 는 H, 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환

되거나 치환되지 않은,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬이고;  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립

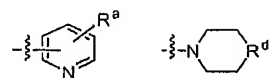
적으로 H,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 또는  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬이다);

$R_3$ 는 할로젠, CN,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{OR}^a$ ,  $\text{C}_{1-6}$  알킬 및  $\text{C}_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로

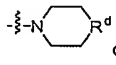
부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고 (이때,  $R^a$ 는 상기

정의한 바와 같다);

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 H,  $O(CH_2)_mR^g$  또는  $CH_2R^h$ 이다 (이때,  $R^g$ 는 H,



, 또는 할로젠, CN,  $NH_2$  및  $NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하

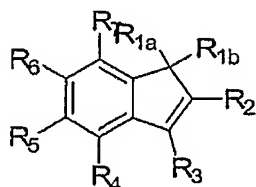
나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;  $R^h$ 는  이고; m은 1, 2 또

는 3이고;  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같고;  $R^d$ 는 O, S 또는  $NR^a$ 이다).

#### 【청구항 6】

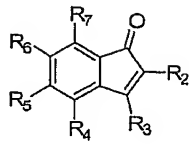
하기 화학식 2의 인텐은 화합물을 히드록시아민( $NH_2OH$ )과 축합 반응시켜 하기 화학식 3의 옥심 화합물을 제조한 후 이를 수소화 반응시킨 다음, 임의로 염화아세틸 또는 무수아세트산과 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1e의 인텐 유도체의 제조방법:

#### 【화학식 1e】

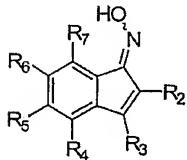


( $R_{1a}=H$ ,  $R_{1b}=NH_2, NHCOR^a$ )

## 화학식 2



## 【화학식 3】



상기 식에서,

$R_2$ 는  $CN$ ,  $CO_2R^a$  또는  $CONR^eR^f$ 이고 (이때,  $R^a$ 는  $H$ , 또는 하나 이상의 할로겐으로 치환

되거나 치환되지 않은,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이고;  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립

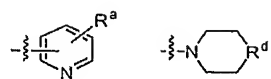
적으로  $H$ ,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이다);

$R_3$ 는 할로겐,  $CN$ ,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로

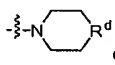
부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고 (이때,  $R^a$ 는 상기

정의한 바와 같다);

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 H,  $O(CH_2)_mR^g$  또는  $CH_2R^h$ 이다 (이때,  $R^g$ 는 H,



, 또는 할로젠, CN,  $NH_2$  및  $NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하

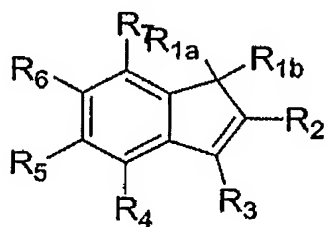
나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;  $R^h$ 는  이고; m은 1, 2 또

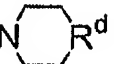
는 3이고;  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같고;  $R^d$ 는 O, S 또는  $NR^a$ 이다).

#### 【청구항 7】

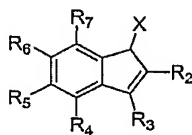
하기 화학식 8의 화합물을 할로젠화 반응시켜 하기 화학식 4의 화합물을 제조한 후 이를 아민 또는 알콜로 치환 반응시키는 것을 포함하는, 하기 화학식 1d의 인텐 유도체의 제조방법:

#### 【화학식 1d】

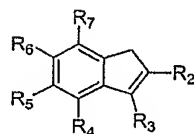


( $R_{1a}=H$ ,  $R_{1b}=OR^a$ ,  $NR^bR^c$ , )

## 【화학식 4】



## 【화학식 8】



상기 식에서,

X는 할로젠이고;

$R^b$  및  $R^c$ 는 각각 독립적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  사이클로알킬 또는 벤질이고;

$R_2$ 는 CN,  $CO_2R^a$  또는  $CONR^eR^f$ 이고 (이때,  $R^a$ 는 H, 또는 하나 이상의 할로젠으로 치환

되거나 치환되지 않은,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이고;  $R^e$  및  $R^f$ 는 각각 독립

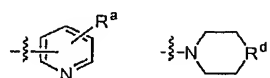
적으로 H,  $C_{1-6}$  알킬 또는  $C_{3-6}$  사이클로알킬이다);

$R_3$ 는 할로젠, CN,  $NH_2$ ,  $NO_2$ ,  $OR^a$ ,  $C_{1-6}$  알킬 및  $C_{3-6}$  사이클로알킬로 이루어진 군으로

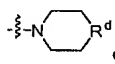


부터 선택된 하나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고 (이때,  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같다);

$R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_7$ 은 각각 독립적으로 H,  $O(CH_2)_m R^g$  또는  $CH_2 R^h$ 이다 (이때,  $R^g$ 는 H,



, 또는 할로젠, CN,  $NH_2$  및  $NO_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하

나 이상으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;  $R^h$ 는  이고; m은 1, 2 또는 3이고;  $R^a$ 는 상기 정의한 바와 같고;  $R^d$ 는 O, S 또는  $NR^a$ 이다).

#### 【청구항 8】

활성성분으로서 제 1 항의 화학식 1의 인덴 유도체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 폐록시좀 증식활성화 수용체(PPAR)의 활성 조절용 약학 조성물.

#### 【청구항 9】

제 8 항에 있어서,

인슐린 비의존성 진성 당뇨병, 비만, 동맥경화, 고지혈증, 고인슐린혈증, 고혈압, 골다공증, 간경화, 천식 및 암의 치료 또는 예방에 사용되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

